CIRCULATE

EXPERIENTIA

REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores:
A. v. MURALT · L. RUZICKA · J. WEIGLE
Bern Zürich Genève
Redactor: P.-D. Dr. H. Mislin, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG. · BASEL 10
SUISSE - SCHWEIZ - SVIZZERA - SWITZERLAND

UNIVERSITY OF HAWAII
OCT 28 1947
LIBRARY

Vol. III - Fasc. 9 15. IX. 1947 Fr. 2.—

SOMMAIRE - INHALT - SOMMARIO - CONTENTS

E. Wiedemann: Electrophoresis 341
G. Mansfeld: Hormonal and Nervous Factors in the Regulation of Body Temperature 353
R. Meier et B. Schär: Différenciation de l'action antimitotique sur la cellule animale normale, *in vitro* 358

Brèves communications - Kurze Mitteilungen - Brevi comunicazioni - Brief reports

A. Fejes Tóth und H. Hadwiger: Mittlere Trefferzahlen und geometrische Wahrscheinlichkeiten 366
K. Balenović: Über α-Diazo-ketone aus Phthalimidocarbonsäurechloriden 369
G. Milazzo: Über das Absorptionsspektrum des Thiophendampfes im Quarzultraviolett bei Zimmertemperatur . 370
K. H. Meyer, G. Noelting et P. Bernfeld: Le degré de polymérisation de l'amylose, de l'amylopectine et du glycogène 370
G. E. Beck und R. Meier: Mechanismus der Reaktion von Invertseifen mit isolierten Zellen 371
M. Dubuisson: Accessibilité, solubilité et association, *in situ*, de la myosine 372
C. Heymans et J. Jacob: Observations expérimentales sur l'apnée acapnique chez le Chien 374
E. A. Zeller: Über das Vorkommen und die Natur der Cholinesterase der Schlangengifte 375
A. Bessemans, R. Derom, P. Doussy et P. Derom: Traitement de la syphilis expérimentale du Lapin par la pénicilline en suspension dans l'huile 376
J. R. Corboz: Contribution à l'étude de la vitesse du courant sanguin dans les artères (Pro Laboratorio) 377

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Spektren der seltenen Erden. Von A. Gatterer und J. Junkes (Specola Vaticana, Città del Vaticano 1945) (Ref. E. Miescher) 378
Anthropologia Helvetica. Von O. Schlaginhaufen (Art. Institut Orell Füßli AG., Zürich 1946) (Ref. R. Bay) 379
Quantitative organische Mikroanalyse. Von F. Pregl und H. Roth (Springer-Verlag, Wien 1947) (Ref. A. v. Wartburg) 380
Il cancro. Di Pietro Rondoni (Casa editrice Ambrosiana, Milano, 1946) (Ref. S. Scheidegger) 380
I Fondamenti Scientifici della Astronomia. Di G. Armellini (Ulrico Hoepli, Milano, 1947) (Ref. E. v. d. Pahlen . . 380
Scientific Instruments. By Herbert J. Cooper (Hutchinson's Scientific and Technical Publications, London, New York, Melbourne, Sydney, 1946) (Ref. R. Stämpfli) 381

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Europa renascens: XVII International Physiological Congress held in Oxford 1947 – Réunions internationales des Chimistes – Congressus VI Internationalis Cytologicus – International Congress of Microbiology 382/384

«Experientia» publiera:

1. des *articles originaux* sur les récentes recherches scientifiques écrits dans une des langues principales;

2. de *brèves communications;*

3. informera ses lecteurs des événements marquants de la vie scientifique, donnera des *comptes rendus concernant les récentes publications, les congrès et les assemblées.*

Die «Experientia» stellt sich die Aufgabe:

1. durch *zusammenfassende Originalartikel* in einer der wissenschaftlichen Hauptsprachen von Autoren aus verschiedenen Ländern über Forschungsergebnisse berichten zu lassen, die im Vordergrund des Interesses stehen;

2. kurze *Mitteilungen* aufzunehmen;

3. durch Besprechung neuerschienener *Bücher*, durch Referate über *Kongresse* und *Versammlungen* sowie durch andere Mitteilungen über die bedeutendsten Ereignisse des naturwissenschaftlichen Lebens zu informieren.

«Experientia» si propone di pubblicare:

1. *articoli originali riassuntivi*, in una delle principali lingue usate dalla scienza, ad opera di autori di diversi paesi, su risultati scientifici di grande interesse;

2. *brevi comunicazioni*

3. *recensioni di nuovi libri, relazioni di congressi e riunioni*, come pure altre comunicazioni su importanti avvenimenti nel campo delle scienze naturali.

The aim of «Experientia» is:

1. to publish comprehensive articles embodying the results of recent scientific research. These will be written in one of the principal scientific languages and contributed by authors in various countries;

2. to publish *brief reports;*

3. to give information about the most important events in natural science by means of *reviews of the latest books, reports on congresses and meetings*, as well as through other communications.

EXPER.

L'«Experientia» paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Prix du numéro fr. 2.—. Abonnement pour un an fr. 20.— pour la Suisse; pour l'étranger fr. 24.—. Ces prix s'entendent en francs suisses.

Adresser toute correspondance touchant la rédaction de l'«Experientia» exclusivement à l'éditeur soussigné.

Dernier délai d'admission pour les manuscrits: 35 jours avant la parution, c'est-à-dire le 10 du mois pour le numéro du mois suivant.

Les auteurs recevront gratuitement, s'ils le désirent, 100 tirés à part de format 14,5 sur 21 cm, sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture s'adresser à l'éditeur. Les tirages à part doivent être commandés *avant* l'impression du périodique.

Prix pour les annonces, en Suisse: 1/1 page fr. 200.—, 1/2 page fr. 120.—, 1/4 page fr. 70.—. Placements spéciaux: prix sur demande. Annonces: *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, tél. 25 22 02; Bâle: tél. 3 74 92.

L'«Experientia» est imprimée en Suisse.

Editions Birkhæuser S.A., Bâle 10 (Suisse), Elisabethenstraße 15, tél. 4 98 00; adresse télégraphique: Edita Bâle.

Die «Experientia» erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Auslande durch jede Buchhandlung oder direkt beim unterzeichneten Verlag bezogen werden. Der Preis einer Einzelnummer beträgt Fr. 2.—. Das Jahresabonnement kostet in der Schweiz Fr. 20.—; im Ausland Fr. 24.—. Preise in Schweizer Währung.

Alle Zuschriften an die Redaktion der «Experientia» sind ausschließlich an den unterzeichneten Verlag zu richten.

Redaktionsschluß 35 Tage vor Erscheinungstermin, d. h. am 10. des Monats für den folgenden Monat.

Die Autoren erhalten auf Wunsch 100 Gratisseparatabzüge im Format 14,5 × 21 cm ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Sonderdrucke und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separatabzüge sind *vor* dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.

Preise für Inlandanzeigen: 1/1 Seite Fr. 200.—, 1/2 Seite Fr. 120.—, 1/4 Seite Fr. 70.—; für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. Inseratenannahme: *Senger-Annoncen*, Zürich 2, Gotthardstraße 61, Tel. 25 22 02; Basel: Tel. 3 74 92.

Die «Experientia» wird in der Schweiz gedruckt.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstraße 15, Tel. 4 98 00; Telegrammadresse: Edita Basel

---

«Experientia» esce al 15 di ogni mese e puo esser richiesta ad ogni libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla casa editrice. Il prezzo del singolo fascicolo è di fr. 2.—. L'abbonamento annuo è di fr. 20.— per la Svizzera; all'estero fr. 24.—. I prezzi vanno intesi in valuta svizzera.

Tutti gli invii alla redazione di «Experientia» vanno indirizzati esclusivamente alla sottoindicata casa editrice.

La redazione di ogni fascicolo si chiude 35 giorni prima del termine di pubblicazione, cioè al 10 del mese, per il mese seguente.

Gli autori ricevono, su desiderio, 100 estratti del formato 14,5 × 21 cm, senza copertina. Il prezzo degli estratti in più e della copertina viene indicato, su richiesta, dalla casa editrice. Gli estratti vanno ordinati prima della stampa della Rivista.

Prezzi per annunci in Svizzera: 1/1 pag. fr. 200.—, 1/2 pag. fr. 120.—, 1/4 pag. fr. 70.—; per pagine speciali, accordi da stabilire. Gli annunci sono da inviare a *Senger-Annoncen*, Zurigo 2, Gotthardstraße 61, tel. 25 22 02; Basilea: tel. 3 74 92.

«Experientia» si stampa in Isvizzera.

Casa editrice Birkhæuser S.A., Basilea 10 (Svizzera), Elisabethenstraße 15, tel. 4 98 00; Indirizzo telegrammi: Edita Basilea.

«Experientia» is published on the 15th of every month, and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price per number is fr. 2.—, by annual subscription by inland-mail fr. 20.—; other countries fr. 24.—. Prices in Swiss currency.

All communications to the editors should be addressed to the publishers. All manuscripts for publication in a given number must be in the hands of the publishers on the 10th of the preceding month.

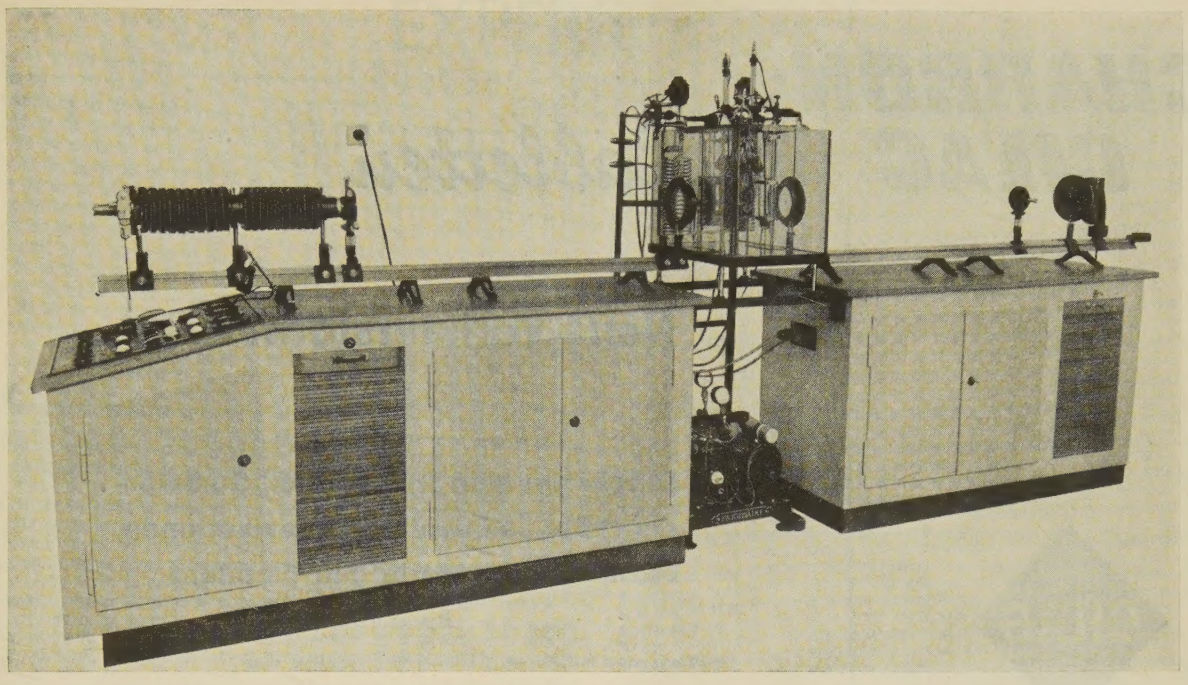
The authors receive, on request, 100 reprints 14,5 × 21 cm without cover free of charge.

For the prices of additional reprints and covers, inquiries should be addressed to the publishers. Reprints must be ordered before the number is printed.

Prices for inland-advertising: 1/1 page fr. 200.—, 1/2 page fr. 120.—, 1/4 page fr. 70.—. Advertisements should be sent to *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, phone 25 22 02; Basle: phone 3 74 92.

Published by Birkhäuser Ltd., Basle 10 (Switzerland), Elisabethenstraße 15, phone 4 98 00; Telegrams: Edita Basle.

Printed in Switzerland / E. Birkhäuser & Cie., Basel

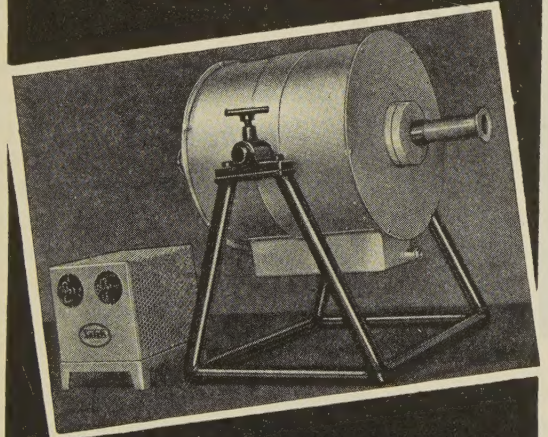


The high precision *Electrophoresis Apparatus* **"FOKAL B"**

New design and construction incorporating a number of outstanding features.—For direct diagram recording and scale measurements.—Also suitable for preparative work.—Now available with all accessories. Literature and full description upon request.

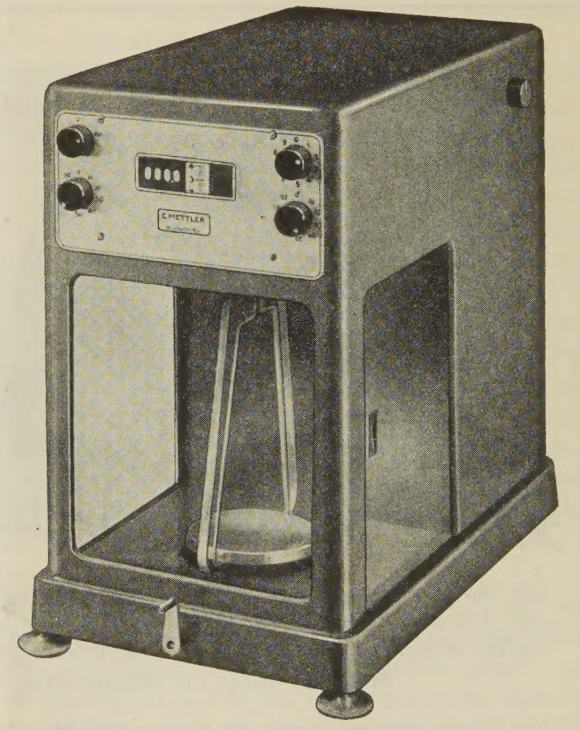
Manufactured exclusively by **STRÜBIN & CO.** Gerbergasse 25, Basle, Switzerland

Salvis



ELEKTRISCHE WÄRMEGERÄTE
FÜR LABORATORIEN

SALVIS AG. LUZERN
FABRIK ELEKTR. APPARATE



Analysenwaagen (Schnellwaagen)

Maximalbelastung 200 g, optischer Bereich 100 mg
Ablesegenauigkeit je nach Type $^1/_{10}$, $^1/_{20}$ mg

E. METTLER Präzisionsapparate
KÜSNACHT-ZCH. Telephon (051) 91 16 50

CHARBON-CILAG

Tabletten

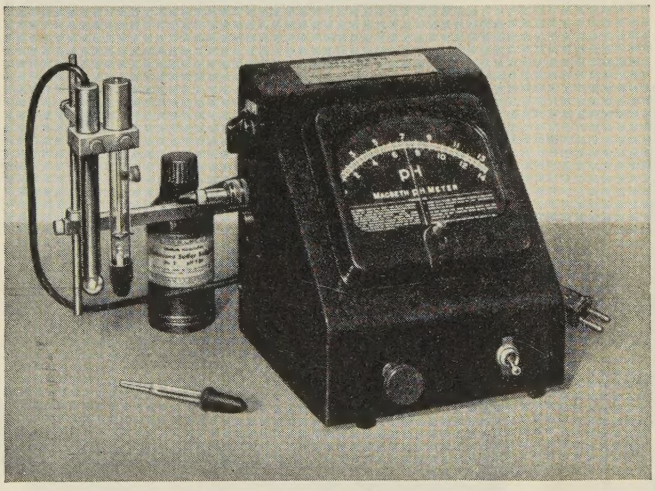
Neue Verkaufsform

Durchfälle aller Art, speziell Sommerdiarrhöe, alimentäre Intoxikationen, bazilläre Dysenterie und Flatulenz.

CILAG

SCHAFFHAUSEN

20, 50, 250 und 1000 Tabletten zu 0,7 g.
Daneben das aromatische Granulat.



Macbeth p_H-Meter

netzbetrieben
direkt anzeigend
einfachste Handhabung

Bereich:	0 ... 14 p_H, Genauigkeit 0,1 p_H
Netz:	220 V ~
Dimensionen:	165×170×190 mm
Gewicht:	ca. 5 kg

Das Macbeth-Vollnetz-p_H-Meter ist einfach, leicht zu bedienen, robust und genau. Es ist das ideale Betriebs- und Überwachungsgerät mit Glaselektroden und kann dauernd angeschaltet bleiben. Hervorragend geeignet für kontinuierliche Messungen und Titrierungen. Sofort ab Lager lieferbar!

Preis inkl. Glas- und Bezugselektrode, p_H-7- und p_H-4-Pufferlösung, KCl-Lösung **Fr. 825.—**

Wir führen weitere Geräte der Weltmarken **Marconi** und **Radiometer**,
wie **p_H-Laborkompensatoren**
p_H-anzeigende und -registrierende Wandmodelle
Leitfähigkeitsmeter, Polarographen etc.

Auskünfte und Unterlagen durch die Generalvertretung

SEYFFER & Co. AG., ZÜRICH 4 Kanzleistraße 126 – Tel. (051) 25 69 56–59

EXPERIENTIA

Vol. III - Fasc. 9 Pag. 341–384 15. IX. 1947

Electrophoresis[1]

By E. WIEDEMANN, Basle

The significance of proteins and proteids in physiological processes, in which they play a vital part both as enzymes and as substrates, has led to their increasing study in modern biochemical research. In keeping with their reactivity under physiological conditions, they possess, from the chemical point of view, an extremely pronounced sensitivity or lability, which must be carefully taken into account when they are being investigated or prepared in a pure state. Many of these substances are only stable in solutions of a definite hydrogen ion concentration and at low temperatures, and precipitation by increasing the salt concentration of the solution often alters the physical properties or causes even more fundamental changes.

It is, therefore, of very great importance that the investigator who enters the extensive field of the study of proteins and proteids to-day has at his disposal the analytical methods of physical chemistry. These are best employed in combination, and enable substances of high molecular weight to be characterized and their most important properties determined without risk of their being changed in the experiments. The most important of these methods are: the ultracentrifuge, which gives information regarding the weights of colloid particles; electrophoresis, which permits characterization according to the electric charge; diffusion measurements, which provide a second means of determining particle size; and the measurement of streaming birefringence from which important inferences regarding the form of the particles can be drawn. The especial significance of the first two methods is apparent from the fact that they can always be applied even to crude solutions or mixtures, from which they provide data regarding the individual components. The value of the two latter methods, on the other hand, lies rather in their application to the investigation of pure substances. The methods of the ultracentrifuge and of electrophoresis can therefore also be employed to govern and control the isolation and preparation of proteins and proteids, and in their combined application to such problems ample proof of their value has been given.

[1] Originally delivered by the author in the form of two lectures one on the 20th November 1946 (Naturforschende, Chemische und Medizinische Gesellschaft Basel) and the other on the 16th January 1947 (Chemische Gesellschaft, Biochemische Vereinigung und Ärzteverein Bern).

Thanks to the famous work of SVEDBERG, who has made possible the use of stronger and stronger gravitational fields, and of TISELIUS, who has adapted the electrical fields to the requirements of electrophoresis, these two methods, founded upon long-known principles, were developed to such an extent that further improvements could scarcely be envisaged. This pioneer work was not achieved by constructive development alone, but necessitated also the devising of the most sensitive optical methods and equipment for making visible and recording the experimental results, which can now be obtained with great precision on very small quantities of solution.

In the following, an attempt is made to describe briefly the methods and applications of electrophoresis, as well as to sum up the results of experience obtained in the scientific laboratory of Sandoz Ltd., Basle, which in 1940 was the first in Switzerland to make use of the method of electrophoresis.

The principle of electrophoresis[1] is based upon the movement of electrically charged particles in an electric field. Electrophoresis is an extension of iontophoresis in so far as it is no longer limited to ions, and particles in general are observed to move under the influence of an electric field provided they carry an electric charge. Perhaps this extension of iontophoresis was most beautifully demonstrated using hæmoglobin by PICTON and LINDER[2]. These workers gave the impetus to numerous further researches, especially on proteins, in the course of which HARDY, PAULI, MICHAELIS and other research workers furthermore observed that the direction and rate of travel of these substances were a function of the hydrogen ion concentration, at a certain value of which the velocity became zero. HARDY[3] gave the name "isoelectric point" to this *p*H-value at the isoelectric state.

From the experiments made at the turn of the century it was already evident that the behaviour of different proteins in an electric field differs greatly and is in this way characteristic. It was thus to be expected that a refinement of the method would make possible a much greater degree of characterization and separation of proteins and similar substances. Work in this

[1] The term is derived from ἤλεκτρον = amber and φέρειν = carry.
[2] H. PICTON and S. E. LINDER, J. Chem. Soc. *61*, 148 (1892).
[3] W. B. HARDY, J. Physiol. *24*, 288 (1899).

direction has been carried out by numerous investigators. It is only necessary to mention PAULI and LANDSTEINER[1], MICHAELIS[2], SVEDBERG and SCOTT[3], THEORELL[4] and especially TISELIUS[5], whose experiments published in the years 1937/38 led to an electrophoresis apparatus of which important components (the cell and the schlieren optical observation equipment) are still in general use to-day.

As stationary conditions are best for measuring the migration of electrically charged particles, the attempt has always been made not only to maintain a constant current in the cell, but also to stabilize all the exterior factors of the electrophoresis experiments.

In this case, the velocity v, with which a (supposedly spherical) particle moves, is given, as in the case of iontophoresis, by the formula

$$v = \frac{eH}{6\pi r \eta}, \tag{1}$$

diminished by a factor which may be calculated from the interaction of the charges on the colloid particles with those of the electrolytic ions present, according to the theory of GUY[6].

Electrophoresis may therefore be defined as a process in which the velocity of the migrating particles is found to be smaller than, or at the most as great as, that in iontophoresis. The effect of the electrolyte ions present does not depend on their chemical nature but principally on their ionic strength[7] μ, where

$$\mu = \frac{1}{2}\sum c_i z_i^2. \tag{2}$$

The effect of the moving particles depends, in the first instance, on their charge which may be considered as a function of the hydrogen ion concentration. The interaction of the electrostatic forces between these particles reduces the mobility $u(v)$ which would be calculated for an independent charged particle in a liquid of infinite volume from the formula

$$u(v) = \frac{QD}{KT}. \tag{3}$$

The observed (apparent) mobility $u(v)$ is therefore given by

$$u(v) = u - u'. \tag{4}$$

The method of calculating the term u' may be found in the relevent literature[1].

Under stationary experimental conditions the apparent mobility $u(v)$, which is expressed as the quotient of the velocity of migration (cm/sec) and the field-strength H (V/cm), is given by the equation

$$u(v) = \frac{q s \varkappa}{It}, \tag{5}$$

where u is the apparent anodic mobility,
v the apparent cathodic mobility,
q the cross-sectional area of solution in cm^2,
s the distance traversed by the particle in cm,
$\varkappa$ the specific conductivity of the solution in $\Omega^{-1}cm^{-1}$,
I the strength of the current in ampères, and
t the time in seconds.

Of these data, q is known, while s, I and t are determined experimentally; the conductivity $\varkappa$ of the solution under examination must be determined separately at the temperature at which the electrophoresis experiment is made.

In conformity with their definition, electrophoretic mobilities may also be calculated from the velocity of migration W (in cm/sec) divided by the potential difference (in V/cm) across the solution under test. Although the determination of this value is not usually possible without difficulty, it may nevertheless be worth while to undertake it when making a series of experiments which may then be evaluated without the additional measurement of the conductivity.

The values of the anodic or cathodic mobilities must be stated together with the following data:

(1) the temperature at which the experiment was conducted,

(2) the hydrogen ion concentration (pH-value), and

(3) the ionic strength μ of the solution under test, since each of these factors influences the conductivity $\varkappa$ of the test solution on which the mobility depends.

According to SVEDBERG and TISELIUS[2], the behaviour of a substance in an electrophoresis experiment may therefore be characterized, for practical purposes, by the gradient of the mobility curve at the isoelectric point, i.e. by the value $\frac{d\,u(v)}{d\,p\mathrm{H}_0}$ (at a given temperature). This value can generally be ascertained quite well from a number of experiments conducted under suitable conditions.

Until about 1937, the apparent mobility $u(v)$ was the only value capable of being determined. However,

[1] WO. PAULI and K. LANDSTEINER, Verh. 25. Kongr. inn. Med. 57 (1908).

[2] L. MICHAELIS, Bio. Z. *16*, 81 (1909).

[3] Th. SVEDBERG and N. D. SCOTT, Am. Chem. Soc. *46*, 2700 (1924).

[4] H. THEORELL, Bio. Z. *275*, 1 (1934); *278*, 291 (1935).

[5] A. TISELIUS, Trans. Faraday Soc. *33*, 524 (1937); Svensk Kem. Tidskr. *50*, 58 (1938); Koll. Z. *83*, 129 (1938); The Harvey Lectures *35*, 37 (1939/40).

[6] G.-L. GUY, J. Phys. *9*, 457 (1910). – M. H. GORIN, J. Chem. Phys. *7*, 405 (1939).

[7] G. N. LEWIS and M. RANDALL, Am. Chem. Soc. *43*, 1112 (1921).

[1] Cf. e.g. H. A. ABRAMSON, L. S. MOYER, and M. H. GORIN, Electrophoresis of Proteins. Reinhold Publ. Corp., New York 1942. A survey of the theory of electrophoresis can also be found e.g. in the chapter "Elektrophorese" (E. WIEDEMANN) of the book: F. WUHRMANN and CH. WUNDERLY, Die Bluteiweißkörper des Menschen. Benno Schwabe, Basel 1947.

[2] Cf. Th. SVEDBERG and KAI O. PEDERSEN, Die Ultrazentrifuge, Tab. 48, p. 368 seqq. Steinkopff, Dresden und Leipzig 1940.

the introduction of the optical methods of observation and recording employed to-day has added the determination of further values, namely the relative, and also the absolute, quantities of the migrating substances, the significance of which is becoming increasingly great. More will be said regarding this determination during the description of the optical methods.

For several years, the form of the U-tube of W. NERNST, suggested by TISELIUS[1], has been used for carrying out electrophoresis experiments. The following diagram (Fig. 1) demonstrates the building-up of such a U-tube from plane parallel glass plates. The rectangular cross-section thus produced facilitates the removal of Joules heat during the experiment and, at the same time, permits the formation of an optically perfect image of the gradients formed within the

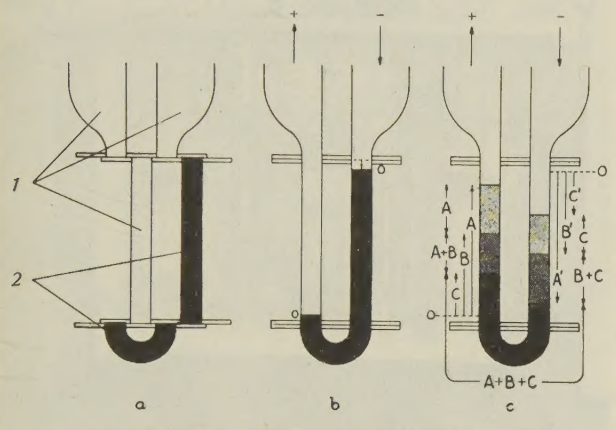


Fig. 1. Schematic representation of the migration of three components in the same direction in an electric field.

1 Buffer solution
2 Protein solution (Same buffer solution, containing 1-2% of proteins)
a Cell filled and closed
b Cell opened, interfaces produced, potential difference set up
c Effect of the electric field after a time *t*

cell which is necessary for the observation and correct recording of the experiments. The horizontal partitions are important not only for filling the apparatus and for removing samples, but they provide also the best means known so far of employing the interface or boundary observation method, which should be used wherever possible on account of its great efficiency.

Fig. 1 also shows how the TISELIUS U-tube is used. After filling the lower segment and one limb with buffer solution containing the dissolved test substances, the cell is closed by pushing to one side the middle section, and is then filled up with pure buffer solution. By careful opening of the cell, the interfaces (boundaries) are then brought into being, and a potential difference subsequently set up. Observation of the interfaces enables the migration of the test substances to be followed, as well as permitting determination of their mobilities and quantities. If the substance examined is not uniform, but is a mixture, it is generally possible to achieve a separation by suitable choice of hydrogen ion concentration even when the components present migrate in the same direction, as depicted in Fig. 1. The boundaries of each component displace to different extents, so that after a certain time the state shown in Fig. 1*c* is reached. Two boundary layers, which are, in principle, mirror images of one another, enable a double determination of the mobility and quantity of each of the components present to be made, as will be further explained later.

From Fig. 1*c* it may also be seen that in such an experiment the components of a mixture separate themselves into different layers, which, although causing some complications, also enables both the slowest and the fastest components to be obtained to some extent in a pure state. Thus, electrophoresis has a preparative application to the isolation of fractions from mixtures in addition to its analytical use; the importance of this has been considerably increased by the construction of larger cells adapted for the removal of samples[1].

While a sufficiently exact measurement of the current strength '*I*' and the time of the experiment '*t*' presents no difficulty, great precision is required, especially in the construction of the smaller glass cells, to ensure the constancy of '*q*', i.e. the cross-section of the solution. The constancy of the conductivity $\varkappa$ of the solution under examination must be maintained by simultaneous constancy both of the temperature and the properties of the medium. During the experiment, the U-tube and its accessories must therefore be kept in a thermostat, which enables the experiment to be conducted at a low temperature corresponding to the maximum density of the solution under test. In this way, convection disturbances which may arise from the Joules heat produced in the experiment are reduced to a minimum. The optimum temperature range for aqueous buffer solutions is $+0{\cdot}5^0$ to $+2^0$ [2]. The thermostat, like the cell, must be transparent in the direction of observation. In order to prevent misting in the observation field, two glass chambers are built on to the inside surfaces of the thermostat walls. The optical quality of the glass cells as well as the thermostat windows, must satisfy exacting requirements. with respect to parallelism and freedom from optical irregularities. The thermostat must, moreover, be so placed as to be free from vibrations as the boundaries are mechanically very sensitive. For this reason, cooling coils, stirring motors and other thermostat accessories must be affixed without contact with the thermostat itself. Constancy in the medium's prop-

[1] A. TISELIUS, loc. cit. p. 342.

[1] A. TISELIUS, loc. cit. p. 342. – H. SVENSSON, Ark. Kem. *15*, B, 19, 1 (1942); *22*, A, 10, 1 (1946).

[2] Cf. L. G. LONGSWORTH, Chem. Rev. *30*, 323 (1942).

erties within the range of migration can be attained by placing the electrodes far from the cell in laterally attached electrode chambers; by this means any products of electrolysis which cannot be prevented from arising on the electrodes can be kept completely away from the U-tube. A constant current strength is maintained by use of a battery of relatively large capacity or by stabilization of the direct current taken from a rectifier.

As the substances subjected to electrophoresis do not leave the region where the medium remains constant during the experiment, they retain their original electric charge, and it is possible to recover them after the test unchanged even in this respect. This circumstance renders electrophoresis a very harmless method and makes it especially suitable for research on labile substances.

With regard to its main field of use: the examination, separation, purification, preparation in a pure state and characterization of proteins and related substances, it must be mentioned that

(1) these substances are mostly readily soluble in the diluted buffers particularly suited to the experiments,

(2) the differences in the electric charges of these substances, with regard to a chosen *p*H-value facilitate their separation, and

(3) the size and sign of their charges, and hence of the velocity and direction of migration are in general variable within wide limits by altering the hydrogen ion concentration.

Electrophoresis is thus seen to be a very adaptable method.

The arrangement of the TISELIUS U-tube, as well as its accessories can be seen from the following Fig. 2. The glass components are held by supports which hang from a common frame. The length of this frame is adapted to that of the thermostat in such a way that the cell and the other glass parts (electrode vessels) are immediately brought into the required positions. The connecting tube visible in the middle above the cell makes it possible, even when closed electrode vessels are used, to equalize the hydrostatic pressure difference while the cell remains closed and the U-tube and electrode vessels are being brought to a steady temperature. This prevents a streaming of the solution, which would disturb the formation of sharp interfaces, when the U-tube is subsequently opened by means of the small pumps which can be seen on the side of the cell segments.

The following modifications which the set-up introduced by TISELIUS in 1938 has undergone may be mentioned: glass cells without a centre partition thus doubling the height of observation for the same volume, in combination with electrode chambers which can be closed (cf. Fig. 2); mechanical (instead of pneumatic) apparatus for moving the middle-section(s) of the cell; partial or complete use of ground-glass joints between the glass components, together with slight alterations in their form and in that of the electrode chambers; electrodes with larger surfaces[1]. All these alterations do not, however, affect the principle of the method, but represent valuable improvements.

The effective cross-section q of the analytical cell shown in Fig. 2 has been standardized at 3×25 mm $= 0{\cdot}75$ cm^2, the height within which the distance s of migration can be measured is fixed at $(2\times)$ 8·6 cm or, in the cell with a centre partition, $(2\times)$ 4·0 cm. An experiment with these cells needs therefore about

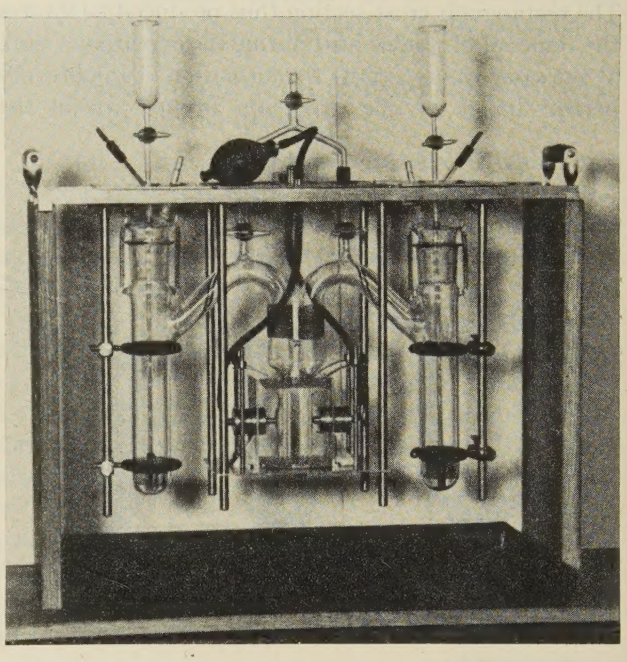


Fig. 2.

12 cm^3 of test solution. The concentration of the substance being examined need not exeed 0·5 to 2%, even in the case of mixtures, so that 60 to 240 mg of a substance are sufficient to carry out an analysis.

The method of boundary observation is naturally only usable without special optical equipment when the substances under examination are coloured or at least opaque. The U-tube can then be illuminated in the same way as a lantern-slide, and a picture of it projected by means of an objective on to a graduated ground-glass screen where it can be observed. Knowing the degree of magnification, the distance s traversed in a time t can then be measured by dividing the observed distance on the screen by the magnification factor.

In by far the majority of cases, however, colourless solutions have to be examined, which exhibit an absorption differing from that of the solvent at most only in the ultra-violet. Formerly, it was very difficult

[1] L. G. LONGSWORTH, Chem. Rev. *30*, 323 (1942). – H. SVENSSON, Ark. Kem. *22*, A, 10, 1 (1946).

to follow the migrations of such invisible, or scarcely visible boundaries[1]. TISELIUS, LAMM, PHILPOT, LONGSWORTH, and SVENSSON have been able, by application and suitable modification of the schlieren method of TOEPLER[2], which depends upon two principles formulated by FOUCAULT[3], not only to overcome these difficulties but also to make the method of electrophoresis considerably more efficient. These modifications of the schlieren method permit, moreover, the determination of both the relative and absolute quantities of substances present.

The schlieren method of TOEPLER depends upon making visible very small light deviations (of the order of one angular minute), by intercepting the deviated pencil of rays. These deviations occur towards the denser of two media when a pencil of light passes tangential to their boundary. The position of such a deviation is marked in the picture by a dark band. The path of the rays in the most usual[4] assembly, according to TOEPLER, is depicted in Fig. 3.

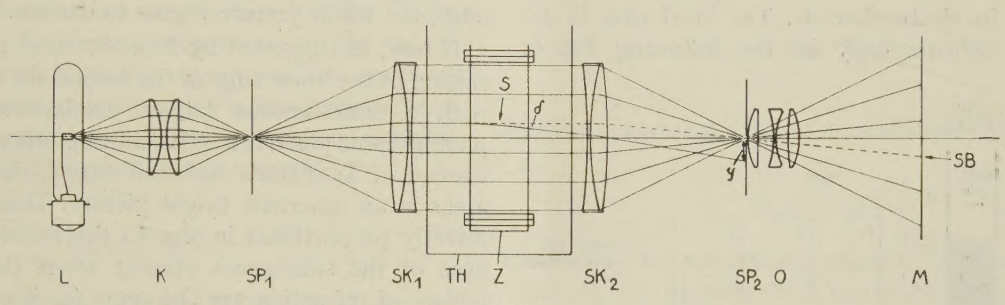


Fig. 3.

Following the direction of the light pencils, we have: L, a source of light (tungsten lamp with horizontal band-filament, sodium lamp, mercury lamp, etc.); K, a condensor; SP_1, first horizontal slit; SK_1 and SK_2, two (identical) schlieren lenses[5] of extremely high correction on the axis, for which two telescope lenses can be used. The diameter of these lenses must be a little greater than the height of the cell. The thermostat is placed between these lenses so that the light pencils pass through the cell parallel to the (horizontal) optical axis. The schlieren lenses together form a double objective which focusses as sharp an image as possible of the first slit SP_1 on a second slit SP_2. Next comes the objective O, a photographic lens of high and anastigmatic correction immediately behind the second slit, which is focussed on the middle of the cell projecting a sharp picture of it on the screen M or a photographic layer.

This simple optical arrangement was used with success in the earlier electrophoresis experiments. Light deviations at horizontal interfaces (e.g. between solution and solvent) caused by differences in the refractive indices as indicated by S in Fig. 3 prevent the respective light pencils from passing through the second slit. As a result, dark "schlieren bands" (SB in Fig. 3) become visible on the screen M marking the position of gradients in the cell. It may be mentioned that the deviation is always directed towards the denser medium. As it is necessary from other considerations to place the denser medium (solution of proteins) in the lower part of the cell, the deviation is always directed downwards.

If the angle of deviation as caused by a gradient is not too great, it is possible to write

$$\delta = a\frac{dn}{dx}, \quad [1] \qquad (6)$$

where a is the thickness of the solution in the cell and dx the change in the height of the beam of light corresponding to the change in refractive index dn. The apparent downward deviation measured in the vertical plane of the second slit SP_2 of a beam of light traversing a concentration gradient i.e. the distance "y" at the second slit (see Fig. 3) is, in the case of small angles, proportional to the angle δ itself, so that one may write:

$$y = a f_{SK_2}\frac{dn}{dx}, \quad [2] \qquad (7)$$

wherein f_{SK_2} is the focal distance of the second schlieren lens SK_2. From this formula it follows that, in order to attain a sufficiently large deviation, the thickness of the solution "a" must not be too small, the focal length f of the second schlieren lens not too short, and the concentration of the substance under examination not too low. In order to give an idea of the order of size, it may be mentioned that for $a = 25$ mm and

[1] Cf. Th. SVEDBERG and N. D. SCOTT, Am. Chem. Soc. *46*, 2700 (1924).

[2] A. TOEPLER, Beobachtungen nach einer neuen optischen Methode, Bonn 1864; Pogg. Ann. *127*, 556 (1866); *128*, 126 (1866); *131*, 33 (1867); *131*, 180 (1867); *134*, 194 (1868).

[3] L. FOUCAULT, Ann. de l'observatoire imp. de Paris *5*, 197 (1859).

[4] Other arrangements vide e.g. H. SCHARDIN, VDI.-Forschungsheft 367, Berlin 1934.

[5] The use of two parabolic mirrors instead of these lenses has also been described by SCHARDIN; cf. S. M. SWINGLE, Rev. Sci. Instr. *18*, 128 (1947).

[1] O. LAMM, Nova Acta reg. Soc. Sci. Upsaliensis *10*, 6 (1937).

[2] O. LAMM, loc. cit. – H. SVENSSON, Koll. Z. *90*, 141 (1940).

$f = 1200$ mm a 1% protein solution gives a value for "y" of at least 5 mm.

If one considers more closely the course of the change in refractive index at a boundary, it is found to be in conformity with the principles of statistic distribution of dissolved substances, as deduced from the occurrence of free diffusion at the interface between a solution and a solvent, increasing from zero to a maximum value, and then decreasing to zero again. This alteration in the refractive index is, in the ideal case, identical with that of the ideal distribution function of GAUSS[1]

$$\frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^y e^{-y^2} d\,y\,. \tag{8}$$

It is very remarkable that this ideal case can not only be strictly realized in diffusion experiments with pure substances, but also a good approximation may be reached in electrophoresis. The ideal case is demonstrated schematically in the following Fig. 4:

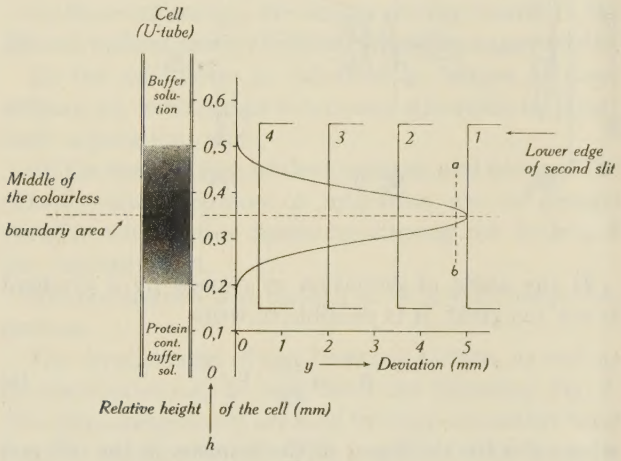


Fig. 4.

With the modern optical methods as derived from TOEPLER'S principle, the course of the change in refractive index, as well as the measurement of the apparent mobilities $u(v)$ is recorded as exactly as possible. As the area between the curve reproduced in Fig. 4 and its base line is proportional to the sum of all the refractive index increments $\Delta(n_2 - n_1)$ and, as derived above, at the same time to the sum of all the concentration increments $\Delta(c_2 - c_1)$ of the substance causing the gradient, this area gives a measure of the concentration of the substance. This determination of concentration from the areas included between the curves and the base line has proved particularly important in the investigation of proteins and similar substances and especially in the analysis of normal and pathological human serum and plasma[2].

[1] Cf. K. PEARSON, Phil. Trans. Roy. Soc. London, A. *185*, 107 (1894).

[2] L. G. LONGSWORTH, TH. SHEDLOVSKY, and D. A. MCINNES, J. Exp. Med. *70*, 399 (1939).

Three variants of the schlieren method of TOEPLER have become known and are in use, making it possible to record photographically the course of variations in refractive index over a gradient and hence to determine the concentrations of the substances causing them.

In Fig. 4, it is assumed that a concentration gradient is producing a maximum deviation at the second slit of 5 mm. In this case, according to TOEPLER'S principle, a shadow in the picture will be seen if the lower edge of the second slit SP_2 in Fig. 3 has not been moved downwards more than 5 mm from its zero position. If it is lowered further, no darkening takes place since the deviated light pencil can then pass through the slit also. If it is raised, it cuts off more and more deviated light, in accordance with the progression of the Gauß curve, and the shadow on the screen becomes larger, until, at the zero position of the lower edge, the whole picture begins to darken.

If now, as suggested by LONGSWORTH[1] in 1939, the raising of the lower edge of the second slit is combined with a simultaneous lateral displacement of the photographic plate, refractive index gradients produce, instead of TOEPLER'S schlieren bands, dark gradient areas in an otherwise bright picture. These areas are directly proportional in size to the relative percentages of the substances present when their specific indices of refraction are the same (as is often nearly the case).

The concentration c is given by:

$$c = \frac{k}{a\,b\,K} \int y \cdot d\,x\,,^2 \tag{9}$$

where a is the thickness of the solution,
b the optical distance between the (middle of) the cell and the second slit ($= f$ in [6]),
K the specific refractivity of the substance,
k a proportionality constant and
$\int y \cdot dx$ the surface area in the picture which can be determined, for example, by aid of a planimeter.

This variant of TOEPLER'S schlieren method, which has been called the "schlieren scanning method" is very much used in America, although it is not the most exact of the available methods, does not permit visual observation of the picture and requires a relatively complicated mechanism for taking the photographs.

A second variation of TOEPLER'S schlieren method, which leads to the same result by the use of optical components alone, was originated in principle by PHILPOT[3] in 1938 and has been further developed by SVENSSON[4], in 1939/40 into a method of direct re-

[1] L. G. LONGSWORTH, Ann. Acad. Sci. New York *39*, 105 (1939).

[2] L. G. LONGSWORTH, loc. cit. p. 344. – L. G. LONGSWORTH and D. A. MCINNES, Chem. Rev. *24*, 271 (1939).

[3] J. ST. L. PHILPOT, Nature *141*, 283 (1938).

[4] H. SVENSSON, Koll. Z. *87*, 181 (1939); *90*, 141 (1940).

cording of the course of variations in refractive index gradients as bright lines on a dark ground. Further improvements of this method have been published by the author[1].

In this method of recording, an inclined second slit is used, as a consequence of which pencils of light deviated by gradients are not intercepted but can (partially) pass through this slit. As a result of the inclination of this slit, it follows that the points of penetration of pencils of deviated light are displaced not only downwards, but also laterally, with respect to undeviated light. If the lateral displacements of the points of penetration are also focussed on the screen by augmenting the dioptric elements of Fig. 3 by a convex cylindrical lens (whose axis must be vertically orientated), the course of the changes in refractive index will be depicted directly as a bright curve on a dark ground. The surface areas enclosed by these curves and the base line are, in this so called "cylindrical lens method" also, proportional to the concentrations of the substances producing the gradients, assuming their specific refractive indices to be the same.

The concentrations c can be calculated according to the formula proposed by SVENSSON[2]:

$$c = \frac{1}{F G K a b \tan\theta} \int y \cdot dx, \tag{10}$$

in which the following factors replace the value of $\frac{1}{k}$ in formula (9):

F the horizontal magnification between the inclined slit and the screen,

G the vertical magnification between the cell and the screen,

$\tan\theta$ the tangent of the angle formed between the inclined slit and the perpendicular.

This second variation of TOEPLER'S schlieren method has recently acquired more importance since its sensibility to error[3] has been overcome[4] by improvements in the optical system and a suitable construction of the second inclined slit[5]. The precision of this cylindrical lens method is now at least equal to that of the schlieren scanning method[6], in addition to which the continously visible picture, to which a base line can easily be added, as well as the absence of mechanism is very advantageous. The PHILPOT-SVENSSON cylindrical lens method is the method most in use in Europe.

A third variation of TOEPLER'S schlieren method was already recommended by LAMM[7] in 1937. This variation is the so-called "scale method" which is especially suitable for recording weak gradients with the highest degree of accuracy. This method requires no slit, but instead a suitably graduated glass scale (or its projected picture) is placed in front of the cell, that is between it and the first schlieren lens SK_1. In this case, a sharp picture of the scale is focussed on the screen by means of the objective O in Fig. 3. The light deviated by a refractive index gradient then produces a displacement of the scale graduations in the picture. This can be reduced to a distribution curve and thus leads to the same result as the two methods already described. The magnitude of the displacement Z is given by

$$Z = G a b \frac{dn}{dx}, \tag{11}$$

the corresponding surface area A by:

$$A = \int_{z_1}^{z_2} Z\, dz\; B_o B_a, \tag{12}$$

and the concentration c (of a substance) by

$$c = \frac{FA}{B_o B_a G a b \alpha}, \tag{13}$$

where B_0 is the magnification factor along the ordinate,

B_a the magnification factor along the abscissa,

α the increment of refraction of the substance, and

F the projection factor $\frac{1}{G} \cdot \frac{l-b}{l}$ in which l is the distance between the scale and the nearer main-plane of the objective O.

The scale method of LAMM requires a not inconsiderable amount of calculation work for the evaluation of the picture, so that its use for series of experiments is, to a great extent, beset with difficulties if no calculating office is to hand. It is, however, the most exact of known methods, as the single scale line displacements, which can be measured with great precision, correspond to points on the distribution curve, while in the schlieren scanning method one must select the line of 50% darkening in the transition from light to dark, and in the PHILPOT-SVENSSON direct diagrams the middle of a bright line of not quite constant width must be determined. The scale method of LAMM is always adopted when the greatest accuracy is desired and its use is facilitated by the fact that it can be employed at will with all commonly used apparatus.

It will be seen from the foregoing description that neither the apparatus nor the method of electrophoresis is simple. Thus, it can be understood that its development can always be carried further. The great interest in electrophoresis which immediately followed the pioneer work of TISELIUS gave an impetus to the

[1] E. WIEDEMANN, Helv. chim. Acta *30*, 639 (1947); *30*, 648 (1947).
[2] H. SVENSSON, Koll. Z. *87*, 181 (1939).
[3] H. SVENSSON, Koll. Z. *90*, 141 (1940).
[4] E. WIEDEMANN, Helv. chim. Acta *30*, 639 (1947).
[5] J. W. BURNS and L. K. HENKE, Rev. Sci. Instr. *12*, 401 (1941). – E. WIEDEMANN, Helv. chim. Acta *30*, 648 (1947).
[6] E. WIEDEMANN, loc. cit.
[7] O. LAMM, Nova Acta reg. Soc. Sci. Upsaliensis *10*, 6 (1937).

production of electrophoresis apparatus in many countries[1]; the following Fig. 5 shows a modern apparatus as designed by the author and built for the physical-chemical laboratory of Sandoz Ltd., Basle.

It has been possible to introduce numerous improvements upon the author's apparatus of 1939/40[2]. The apparatus now comprises only a two component bench, between the two rigidly connected halves of which the all-glass thermostat, and, below this, the refrigerator are placed. The optical axis is on the eye level of the seated observer. All electrical accessories and control devices are built into the observation end of the bench, so that all regulation including the adjustment of the diagonal slit (if Philpot-Svensson's method is used) can be carried out while controlling the picture. In the

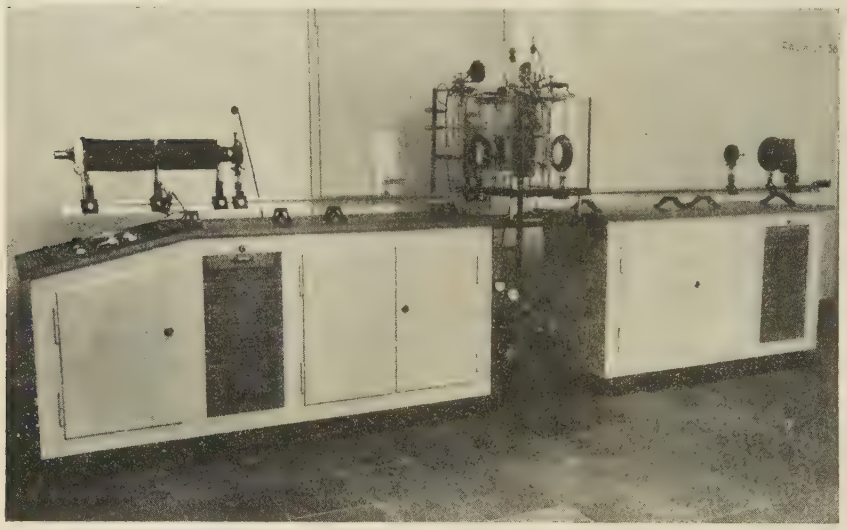


Fig. 5.

cupboard-space below the bench experimental notes, cell holders, glass cells and other auxiliary and spare parts can be systematically stored.

All parts of the optical equipment are placed on two fixed prismatic rails, one 1800 and the other 2200 mm in length. The symmetrical, two component schlieren lenses were constructed according to new calculations[3]; the chromatic aberrations of these lenses, between Fraunhofer's lines C and F, amount to, at the most, 0·06% of the focal distance; the spherical aberrations are reduced to quite negligible values. For the cameras, especially sharply focussing lenses of the triplet type are used, the anastigmatism and distortion of which are corrected to a high degree within the field of view. The two-component cylindrical lens system for obtaining the Philpot-Svensson diagrams is also completely free from distortion. The correction of all the aberrations of this system is at present being undertaken, and owing to the new cylindrical lens system further improvements in the sharpness of the pictures can be expected in the near future.

The two slits used in the method of direct diagram recording have been constructed anew[1] and guarantee, besides the most precise adjustments, a Philpot-Svensson picture completely free from distortions and differences in focussing, and the reduced base line of which must, of necessity, be reproduced in the right place under all conditions.

Two cameras, a 9×12 cm (with central shutter and plate-holder with rack and pinion movement for taking, at the most, 12 pictures on the same plate) and a 24×36 mm (Leica model IIIc with focal plane shutter) can be used according to choice, the larger being preferable for scale pictures and the smaller for series of Philpot-Svensson diagrams. The degree of precision thus obtainable makes it, however, only necessary in exceptional cases to resort to the scale method.

The current necessary for working the electrical equipment is taken from the mains. The thermostat refrigerator is controlled by two differentially operating thermoregulators, so that if one regulator fails the experiment is not interrupted. The temperature of the thermostat remains constant within $\pm {}^1/_{100}$ of a degree. The stabilization of the direct current for the U-tube is so efficient that the cell potential is held constant to within 2–10 mV, even when the mains voltage fluctuates about 20 V. The switching on and off of the current to the cell also operates an electric timer which records the duration of the experiment to an accuracy of 0·1 sec. In other respects, numerous accessories ensure that the manipulation of the apparatus remains as simple as possible and that faulty operation is prevented automatically.

Two connections enable the alternative use of a tungsten band lamp or various monochromatic light sources such as sodium lamps, etc.

For the exact determination of electrophoretic mobilities $u(v)$, as well as for their comparative measurement both in the region of the descending and that of

[1] The present manufacturers of electrophoresis apparatus are: L. K. B. Produkter A. B., Stockholm (apparatus according to Tiselius-Svensson for Philpot-Svensson pictures), Ad. Hilger, London (apparatus according to McFarlane for scale pictures), Klett Inc., New York (apparatus according to Longsworth for schlieren scanning pictures), Strübin and Co., Basle (apparatus according to Wiedemann for Philpot-Svensson pictures, see Fig. 5).

[2] E. Wiedemann, Schweiz. med. Wschr. *75*, 229 (1945).

[3] Manufacturer: Kern and Co., Optical Works, Aarau. The author is indebted to Dr. Lotmar, Aarau, for helpful advice.

[1] E. Wiedemann, Helv. chim. Acta *30*, 648 (1947).

the rising boundaries, significant progress in cell building has recently been achieved[1]. The corresponding volumes of analytical electrophoresis cells can now be adjusted to within 0·005 cm³ of one another, that is about 0·16%.

The specific conductivity $\varkappa$ of the solution under examination, which is normally deduced during the experiment, can be conveniently determined by the measuring cell of Shedlovsky[2], the author's modified form of which can be immersed very comfortably in the thermostat.

The main-question in electrophoretic experiments is that of obtaining characteristic and comparable data regarding the test substances, and since their behaviour in almost every case depends to a very great extent on the medium, it should be the rule to dissolve them only in well-defined and suitable buffer solutions, into which they must often be introduced by dialysis. It is, however, by no means immaterial what kind of buffer system is employed, for its nature exerts a very marked influence on the sharpness and separation of the gradients, as has been shown by the work of Longsworth[3], Dole[4] and Svensson[5]. Slow moving buffer ions are generally more convenient than quick ones, but, nevertheless, have the disadvantage that the selection at present available is not sufficient to suit every case, and that they are especially unsuitable for the preparation of mixtures of variable pH. Experiments carried out in our laboratory, particularly with serum and plasma, have led to the preferential use of the buffer mixture proposed by Michaelis[6], in 1931. This contains sodium chloride, veronal-sodium, sodium acetate and hydrochloric acid, and offers, merely by alteration of the hydrochloric acid concentration, the very large pH-range of 3·5 to almost 10, at a practically constant ionic strength μ, which should be chosen at 0·1 to 0·2. As this buffer contains slow moving ions in its veronal and acetate radicals, it also separates well, and since the appearance of "β-globulin disturbance"[7] is almost completely prevented, it can be regarded as universally usable. The experiment appears promising and it is intended to improve this buffer's good properties still further by replacing all the anions and some of the cations with slower moving ones.

It was already observed, when the original Toepler schlieren method was introduced, that the two halves of the picture, the rising and descending boundaries, which should be mirror images of one another, always differ somewhat. This is accentuated when the mixture of test substances is brought into the medium by means of dialysis. In this case, besides the invariably observed difference between the sharpness of the corresponding curves, two additional gradients become visible, the greater in the field of the rising boundaries and the smaller in the field of the descending ones. These move very slowly and as they do not originate from the test substances, they have been termed "extragradients" by Tiselius. It has been known for about 8 years that these extragradients are, in principle, buffer salt gradients which arise from a difference between the medium and the upper layer of the "same" buffer solution. This, in itself, is a consequence of the Donnan equilibrium set up by dialysis. This dialysis must, however, in general precede the experiment, in order to bring the test substance into the required well-defined medium. More exact consideration of these processes has fully justified this interpretation, and has further shown that the value of the extragradient δ in the field of the rising boundaries is always greater than that of the corresponding gradient ε in the field of the descending ones. In this connection, the mobilities of the rising gradients are found to be greater than those of the descending ones. Since the descending boundaries move in their own medium, the conductivity $\varkappa$ of which is taken as the basis of the calculation of the mobilities $u(v)$, and as the ε-boundary is always the smaller, the image of the descending boundaries is the one usually evaluated. For the determination of the area, the value of the ε-boundary must therefore be deducted, and this has been made possible by Longsworth[1] and Dole[2] by the use of a special buffer mixture (e.g. veronal-sodium – veronal) in which the extragradients move very slowly, or even backwards, and so are separated from the other gradients in the picture. It may be remarked that this method of determining the concentration, customary in America, requires a still further calculation.

Another procedure has been proposed by Svensson[3], that of increasing the ionic strength μ in the experiment to about 0·25, and at the same time reducing the protein concentration to the still permissible minimum of about 0·5%. In this way the extragradients as well as the mobility differences in the two parts of the picture become small and both picture anomalies can, in general, be ignored.

Some little while ago, experiments were initiated in our laboratory with the object of entirely eliminating the extragradients and thus keeping both parts of the picture in an electrophoresis experiment strictly equivalent with respect to the determination of the area

[1] The author is indebted to Dir. M. Kreis, Heerbrugg, for helpful advice.

[2] Th. Shedlovsky, Am. Chem. Soc. *52*, 1793 (1930).

[3] L. G. Longsworth, Chem. Rev. *30*, 323 (1942); J. Phys. Coll. Chem. *51*, 171 (1947).

[4] V. P. Dole, J. Clin. Invest. *23*, 708 (1944); Am. Chem. Soc. *67*, 1119 (1945).

[5] H. Svensson, Ark. Kem. *22*, A, 10, 1 (1946).

[6] L. Michaelis, Bio. Z. *234*, 139 (1931). – Cf. E. Wiedemann, Schweiz. med. Wschr. *76*, 241 (1946).

[7] D. H. Moore and J. Lynn, J. Biol. Chem. *141*, 819 (1941). – Cf. H. A. Abramson, L.S. Moyer, and M. H. Gorin, Electrophoresis of Proteins, Reinhold Publ. Corp., New York 1942, p. 185.

[1] L. G. Longsworth, Chem. Rev. *30*, 323 (1942).

[2] V. P. Dole, J. Clin. Invest. *23*, 708 (1944).

[3] H. Svensson, Ark. Kem. *22*, A, 10, 1 (1946).

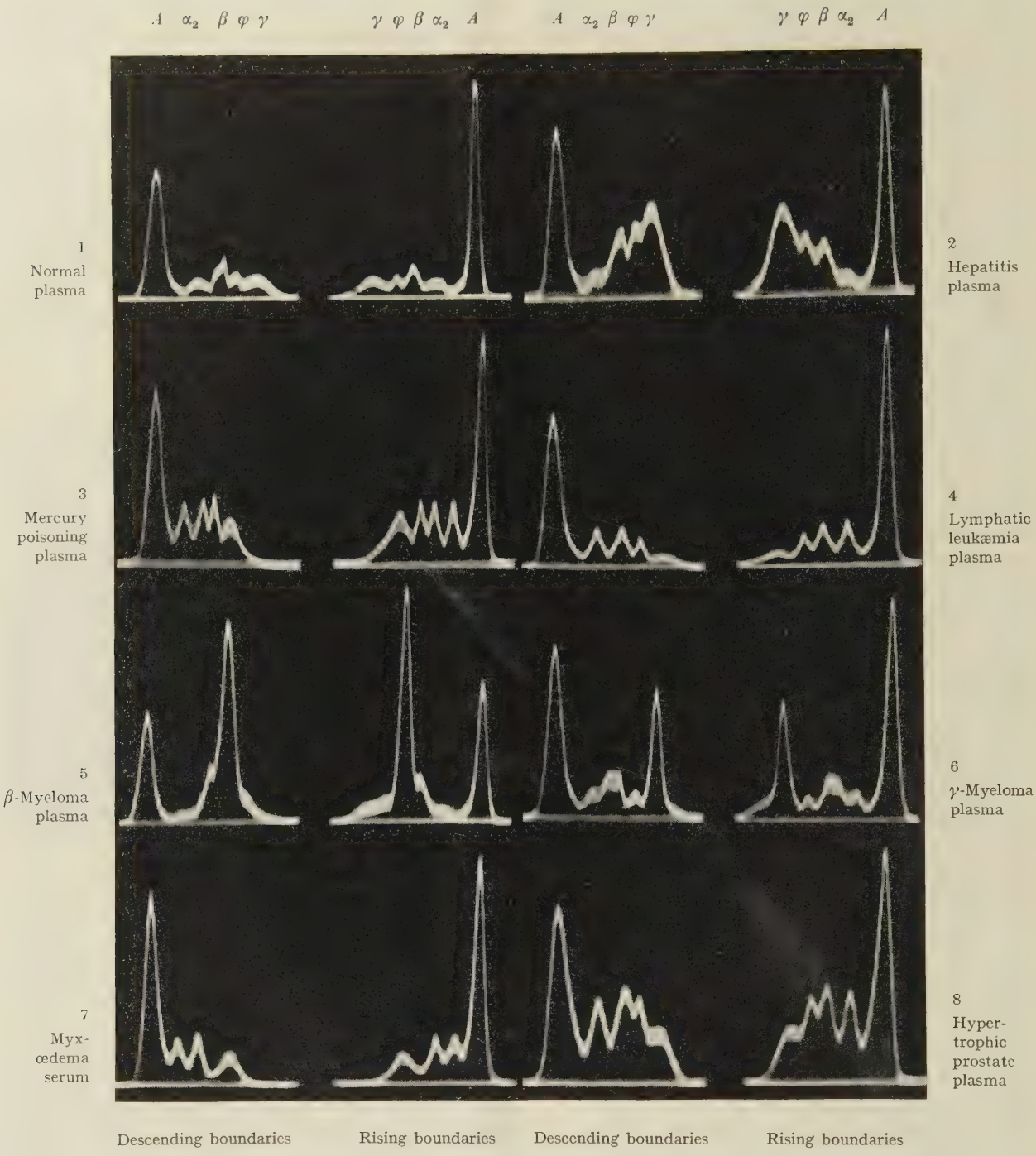


Fig. 6 *a*. Philpot-Svensson diagrams using the cell with centre partition. Extragradients eliminated. Leica photographs.

and the concentration values, and approximating closely to the same value for the mobilities $u(v)$. Pursuing further the experiments of Longsworth and McInnes[1] and of Lagercrantz[2], it could be shown that it was, in principle, only necessary that the salt concentration and conductivity of the upper layer of buffer solution should be the same as those of the protein medium in order to achieve complete elimination of the extragradients and at the same time to make the mobilities of the rising boundaries agree with those of the descending ones[1]. This method of working permits not only the use of the buffer desired and the choice of medium ion strength and protein concen-

[1] L. G. Longsworth and D. A. McInnes, Am. Chem. Soc. *62*, 705 (1940).

[2] C. Lagercrantz, Ark. Kem. *19*, A, 7, 1 (1945).

[1] E. Wiedemann, Helv. chim. Acta *30*, 168 (1947).

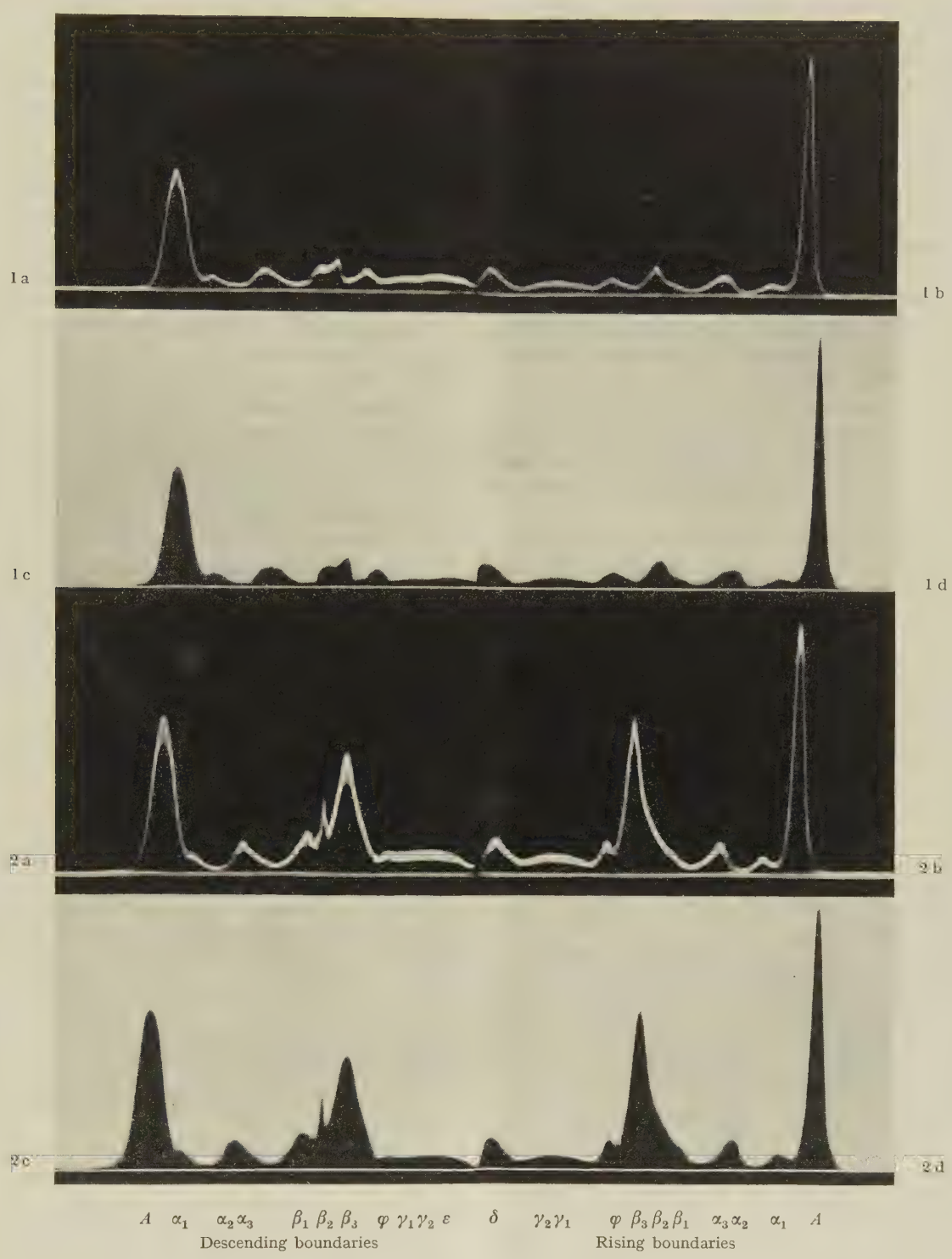


Fig. 6 *b*. Similar diagrams to Fig. 6 *a*, using a cell of double height. 1: Normal human plasma. 2: β-Myeloma plasma. a–b: Philpot-Svensson technique. c–d: Philpot technique (similar in appearance to schlieren scanning photographs). Leica photographs.

trations, but also makes it possible in every case to check the evaluation of the area of the one part of the picture against that of the other. Thus the results gain in certainty and the calculation of the concentrations is simplified as corrections are unnecessary. The values desired can also be deduced from the usually sharper picture of the rising boundaries, which, in the case of plasma proteins, shows no β-globulin disturbance.

From the large number of electrophoresis photographs taken in our laboratory since 1940, first ac-

cording to Toepler's schlieren method[1], then by the scale method of Lamm and, after successive improvements in technique, by the direct diagram recording method of Philpot-Svensson[2], a few examples of such Philpot-Svensson diagrams are reproduced in Fig. 6. They are photographs of pathological human plasma, before which a picture of normal plasma is placed. This electrophoresis test introduced by Longsworth[3] has since developed into an indispensable determination in the laboratories of larger medical clinics[4].

The reason for this is that in a single experiment, for which about 3 to 5 cm^3 of serum or plasma are required, the mobilities and quantities of the most important plasma proteins, the values of which vary considerably in pathological cases, can be determined to within $\pm 0{\cdot}3\%$, an accuracy which is impossible by other methods. To this must be added that a repetition of the experiment under other conditions and with isolated fractions[5] gives additional information with the same accuracy.

In a similar manner, electrophoresis has proved of value in the study of immuno-globulins and antitoxins. This application was introduced by Tiselius and Kabat[6] and elaborated by van der Scheer, Wyckoff and co-workers[7]. Investigations on lacto- and ovo-proteins[8], on casein[9] and on muscular proteins[10] have also been described. In the extensive field of plant protein research as well, work has been greatly facilitated by use of electrophoresis[11]. Numerous examples of the value of electrophoresis in the study of complicated proteids and enzymes abound in the literature. It would lead much too far to mention here, even approximately, all the work the results of which depend upon electrophoresis, whose possibilities it is only intended to indicate[1].

It remains to be noted, that the evaluation of electrophoresis diagrams, whether obtained by the schlieren scanning method, by Philpot's method or by the method of direct diagram recording (cf. Fig. 6), is now possible in a very much simpler, quicker and more certain fashion than previously, an important consideration when large quantities of experimental data have to be evaluated.

In order to determine electrophoretic mobilities it is necessary to have two zero lines, which are given by the ordinates halving the areas of the curves corresponding to the initial gradients formed when the cell is opened and the interfaces artificially displaced slightly into the field of view. On the final picture each of the curves must be individually extrapolated and the ordinate halving its area drawn. The distances between these ordinates and the initial zero ordinates give the different values for s, from which the mobilities $u(v)$ may be calculated according to the formula (5). The relative quantities of the components present may be determined by planimetric measurement of the areas included between the corresponding extrapolated curves and the base line.

The disadvantages of this well-known method are the difficulty of correctly extrapolating the curves and the loss of time in the planimetric measurement of their areas. These disadvantages have been overcome by the introduction of semi-automatic methods based upon the fact that in suitably conducted electrophoresis experiments the forms of the curves approximate very nearly to those of ideal distribution curves, which can therefore be superimposed by projection in order to enable correct extrapolations to be made. Moreover, if the magnitudes of the superimposed curves are known, the areas between the experimental curves and their base lines are instantaneously determined.

A previous communication on such a method was published recently[2]. A more suitable and more precise method for general use has been worked out in our laboratory[3]. A series of normal distribution curves of equal height but of differing widths is superimposed by central projection upon an enlargement (about 10 times) of the Leica picture of the gradients. The curves are matched in form with those of the picture, and are made to coincide by varying the magnification, and in this way the extrapolation is made and the areas of the

[1] A. Stoll, E. Wiedemann, and A. Rüegger, Verh. Schweiz. Naturf. Ges. 1941, S. 125. – L. Emden, Helv. chim. Acta *30*, 15 (1947).

[2] E. Wiedemann, Schweiz. med. Wschr. *74*, 566 (1944); *75*, 229 (1945); *76*, 241 (1946). – K. H. Meyer, Ed. H. Fischer and P. Bernfeld, Helv. chim. Acta *30*, 64 (1947).

[3] L. G. Longsworth, Th. Shedlovsky, and D. A. McInnes, J. Exp. Med. *70*, 399 (1939).

[4] E.g. in Switzerland: Medizinische Universitätsklinik, Zürich; Medizinische Universitätsklinik Basel; Physiologisches Institut der Universität Bern (in collaboration with the Medical Clinics of Bern).

[5] Cf. the additional separation of the Albumines A_1 and A_2 in human plasma as first demonstrated by J. A. Luetscher jr., Am. Chem. Soc. *61*, 2888 (1939).

[6] A. Tiselius, Biochem. J. *31*, 1464 (1937). – A. Tiselius and A. E. Kabat, J. Exp. Med. *69*, 119 (1939).

[7] R. W. G. Wyckoff, J. van der Scheer, and D. H. Moore, Science *90*, 357 (1939). – J. van der Scheer and R. W. G. Wyckoff, Science *91*, 485 (1940). – R. W. G. Wyckoff and J. van der Scheer, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. *43*, 427 (1940). – J. van der Scheer, R. W. G. Wyckoff, and F. H. Clarke, J. Immunol. *39*, 65 (1940); *40*, 173 (1941).

[8] Cf. R. K. Cannan, A. H. Palmer, and A. Kibnick, J. Biol. Chem. *142*, 803 (1942). – L. G. Longsworth, Ann. Acad. Sci., New York, *41*, 267 (1941).

[9] O. Mellander, Bio. Z. *300*, 240 (1939); Nature *155*, 604 (1945). – R. C. Warner, Am. Chem. Soc. *66*, 1725 (1944). – Hs. Nitschmann and W. Lehmann, Exper. *3*, 153 (1947).

[10] E. C. Bate-Smith, Biochem. J. *34*, 1122 (1940). – M. Dubuisson and J. Jacob, Exper. *1*, 273 (1945). – J. Jacob, Exper. *2*, 110 (1946).

[11] A. Stoll, E. Wiedemann, and A. Rüegger, Verh. Schweiz. Naturf. Ges. 1941, S. 125. – M. Fishman and L. S. Moyer, Science *95*, 128 (1942). – A. M. Sookne and M. Harris, J. Research Nat. Bur. Standards *23*, 471 (1939). – O. Quensel, Untersuchungen über die Gerstenglobuline, Diss., Almqvist and Wiksells, Uppsala 1942, S. 59.

[1] A more complete bibliography will be published shortly in "Chimia".

[2] H. Labhart, Exper. *3*, 36 (1947).

[3] E. Wiedemann, Helv. chim. Acta *30*, 892 (1947).

curves are determined. This area is given by the formula $F s^2$, where F is the area of the superimposed curve for a given scale and s the linear magnification with respect to the same scale. This picture evaluation, realizable with simple accessories, makes it possibly to carry out the required area determination rapidly and surely with an error of only $\pm 0{\cdot}3\%$, and the experimental work is considerably reduced.

The method of electrophoresis is, according to its conception and development, an analytical one, the value of which is chiefly evident in investigations on natural substances of high molecular weight, especially proteins and proteids. It is also, however, so far as the stability of interfaces of increasing size can be maintained, of importance for the preparation of small quantities of pure substances of this type. Finally, it is one of the best methods of controlling the working out and carrying through of preparative methods for substances of high molecular weight on a larger scale[1].

The analytical value of electrophoresis is not diminished by the fact that only positive results, such as cannot be obtained, as a rule, except from a series of experiments, can prove the purity and homogeneity of a material examined, and that it seems to be important in every case to confirm these results by taking into consideration other suitable methods of investigation[2]. The ultracentrifuge[3], and diffusion measurements[4], may be considered as the most important of such methods. The methods and results of the ultracentrifuge are widely known through the brilliant work of Svedberg, so that it is hardly necessary to go into them; it may not be so well known that the diffusion measurements introduced by Lamm are of high value for controlling the purity of proteins, as only pure substances give a diffusion curve which corresponds exactly to that of the ideal distribution curve of Gauß.

The survey which has been given above on the subject of electrophoresis traces its development by Longsworth, Svensson and other research workers from the initial pioneer experiments of Tiselius. New progress is described in technique and methods which has been achieved in America, Sweden and Switzerland permitting both an increase in accuracy and a facilitation of the experimental procedure. The importance of electrophoresis, especially for protein research is emphasized and the continued expansion in its field of application, as reflected in the great increase in literature on this subject, is illustrated. The extent of this field is indicated and it is also pointed out that it is an advantage to confirm, supplement and amplify the results with the aid of other suitable methods such as the ultracentrifuge and diffusion measurements.

The author wishes to express his thanks to Prof. A. Stoll for his support throughout the course of his work.

Zusammenfassung

Es wird ein Überblick über die Elektrophorese gegeben, wie sie aus den grundlegenden Arbeiten von A. Tiselius hervorgegangen und von L. G. Longsworth, H. Svensson und anderen Forschern ausgebaut worden ist. Neuere Fortschritte der Technik und Methodik, die in Amerika, Schweden und der Schweiz erzielt werden konnten und sowohl eine Erleichterung der Versuche wie eine Steigerung der Meßgenauigkeit ermöglichen, werden besprochen. Die Bedeutung der Elektrophorese, insbesondere für die Proteinforschung, wird hervorgehoben und es wird auf die zunehmende Verbreitung der Elektrophorese hingewiesen, die sich in einem erheblichen Anwachsen der einschlägigen Literatur spiegelt. Leistungsfähigkeit und Anwendungsbereich der Elektrophorese werden umrissen mit dem Hinweis darauf, daß es zumeist von Vorteil ist, die Ergebnisse mit Hilfe anderer geeigneter Methoden (Ultrazentrifugierung, Diffusionsmessung usw.) zu sichern, zu ergänzen und zu erweitern.

[1] E. J. Cohn, T. L. McMeekin, J. L. Oncley, J. M. Newell, and W. L. Hughes, J. Am. Chem. Soc. *62*, 3386 (1940). – E. J. Cohn, J. A. Luetscher jr., J. L. Oncley, S. H. Armstrong jr., and D. B. Davis, J. Am. Chem. Soc. *62*, 3396 (1940). – J. W. Williams, M. L. Petermann, G. C. Colovos, M. B. Goodloe, J. L. Oncley, and S. H. Armstrong jr., J. Clin. Invest. *23*, 433 (1944). – S. H. Armstrong, jr., M. E. J. Budka, and K. C. Morrison, J. Am. Chem. Soc. *69*, 416 (1947).

[2] E.g. A. Stoll and E. Wiedemann, Schweiz. med. Wschr. *77*, 664 (1947).

[3] Th. Svedberg and K. O. Pedersen, The Ultracentrifuge. Clarendon Press, Oxford 1940. – E. G. Pickels, Chem. Rev. *30*, 341 (1942).

[4] O. Lamm, Nova Acta reg. Soc. Sci. Upsaliensis *10*, 6 (1937). – H. Neurath, Chem. Rev. *30*, 357 (1942).

Hormonal and Nervous Factors in the Regulation of Body Temperature[1]

By G. Mansfeld[2], Budapest

The fact that Van 't Hoff's rule is valid for living matter throws adequate light on the importance of the regulation of temperature, perhaps the most perfect regulatory mechanism evolved in the course of phylogenesis. Differences of a few tenths of a degree Centigrade may indicate disease, and neither the heat of the tropics nor the cold of the Arctic changes our body temperature. Inquiry about the mechanism of this most precise regulation is usually answered by comparing it to the thermostat. A more adequate metaphor is supplied by a gas-heated room in which the height of the flames and the rate of ventilation are strictly coordinated; an increase of the height of the flames is associated with a precisely adequate rise of the rate of

[1] A lecture.

[2] Institute of Physiology, University of Budapest.

ventilation, and increased ventilation is followed automatically by a strictly proportional increase of combustion.

The two factors of thermoregulation in the animal organism are: (1) heat production, or, in other words, the rate of metabolism, depending on oxïdative processes in the cells, (2) the loss of heat through vasodilatation in the skin, perspiration, and respiratory ventilation. The two factors, heat production and loss of heat, are in a remarkable equilibrium; therefore the question as to the nature and location of the regulatory mechanism arises. It is well known—and nobody doubted it until recently—that this coordination is accomplished by the central nervous system through centres located in the diencephalon. This contention is based on two facts: (1) Claude Bernard[1] demonstrated that section of the cervical spinal cord is followed by poikylothermia, (2) Aronson and Sachs[2] found that stimulation of a certain circumscript diencephalic region is followed by increased production and decreased loss of heat, a response leading consequently to a rise of body temperature, with other words to fever[3].

Regulation of temperature seemed at this stage of affairs a relatively simple process and was accordingly taught all over the world as follows: Cold stimulates the sensory nerve endings in the skin, from there impulses are transmitted to the thermoregulatory centre and there elicit two effects: (a) vasoconstriction in the skin via vasoconstrictor nerve fibres (diminution of ventilation), and (b) stimulation of nerve fibres that stimulate oxidation in organs and especially in muscle, this being associated in the latter with shivering. Heat diminishes the activity of the thermoregulatory centre; vasodilatation in the skin, cessation of shivering, and reduced oxidation are the effect.

During the last decades a number of facts were established that could not be fitted into this rather simple scheme, and about these experimental facts and the conclusions that necessarily follow, I am permitted to-day to address you.

One factor which raised doubt in regard to the simple and appealing mechanism mentioned before, weighs—excepting A. Montuori's[4] forgotten observation—on my conscience. As a consequence of this sin of my youth, I am condemned since 40 years to forced labor on this problem and as some compensation have been able to demonstrate the existence of specific hormones concerned with the regulation of body temperature. In the other work that casts doubt on the accepted theory I was only an accomplice, the chief malefactors being Thauer[5] and Popoff[6], who independently of each other astonished the scientific world one day by the statement that loss of thermoregulation following section of the cervical spinal cord is only transitory; after 5–6 days the animal regains the ability to regulate its body temperature—though to a lesser degree. This observation established the existence of a mechanism regulating body temperature independently of the centre.

In order to be able to discuss the main problems of thermoregulation as they present themselves to-day within an hour, I am compelled to restrict myself to one factor and so forced to exclude the other—loss of heat, in other words everything that is included in the term physical thermoregulation—completely. This I can do the more easily because—with a single exception of minor importance, to which I shall refer later—our concepts of this problem have not been altered essentially during the last years. All our attention must be focussed on the first factor, the changes and control of heat production, with other words on those regulatory mechanisms which since Rubner[1] are designated by the term of *chemical thermoregulation*. At this point I must recall an old and bitter contest, waged between Rubner[2] and Zuntz[3] at the turn of the century; a contest in which no definite decision was reached, but which grew more and more embittered and ultimately swelled to dimensions of the deadly clash of two diametrically opposed creeds—called Weltanschauung by the Germans.

Rubner believed that cold through an undefined mechanism brings about increased oxidation in the muscle even in the absence of shivering, without increasing tonus, and besides this also increases oxidation in various organs, for instance in the secretory glands and especially in the liver. This increased heat production—in the absence of increased specific activity, in other words organs at complete rest—was termed by Rubner chemical thermoregulation. Zuntz, who did not appreciate intuition in the absence of clear-cut convincing evidence, fiercely opposed this view and adhered to the doctrine that visible muscular activity is the only mechanism acting through increased oxidation in thermoregulation.

Ultimately experiments not even devised for elucidating this problem decided this contest. Considering the effect of puncturing the thermoregulatory centre (Wärmestich), it seemed rather startling that a single stimulus is followed by increased heat production lasting for several days. The explanation offered by the then universally adopted theory—that this increase was due to nervous impulses reaching the peripheral organs continuously for a prolonged period—seemed, in view of everything we knew about the activity of the nervous system, rather improbable. Therefore I

[1] Cl. Bernard, Leçons de pathologie expérimentale. Paris 1871.
[2] E. Aronson and G. Sachs, Dtsch. med. Wschr. (1884).
[3] Ch. Richet, Pflügers Arch. *37*, 624 (1885).
[4] A. Montuori, Ricerche biotermiche. Napoli 1904.
[5] R. Thauer, Pflügers Arch. *236*, 102 (1935).
[6] N. F. Popoff, Pflügers Arch. *234*, 137 (1934).

[1] M. Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Leipzig 1901.
[2] M. Rubner, Arch. Hygiene *11*, 287 (1890).
[3] N. Zuntz and G. Röhrig, Pflügers Arch. *4*, 57 (1871).

assumed as a working hypothesis that stimulation of the thermoregulatory centre acts through eliciting the production of substances, perhaps hormones, that increase oxidation in the cells; and that, once set going, this mechanism runs its course without needing further stimulation from the centre. Eight years before WARBURG published his method, it was not possible to measure the O_2-consumption of cells, therefore the measuring of the consumption of a substrate seemed the only available approach for solving the problem[1]. So we measured the sugar consumption of isolated hearts of normal and fevering rabbits[2]. These experiments showed that 70% more glucose was consumed by the hearts of animals in which puncture of the thermoregulatory centre had been performed. The evidence seemed conclusive: stimulation from the centre is not responsible for sustaining the effect, therefore something else must do it. At this stage our work suffered an interruption of 4 years through world war I. In 1919 we were at last able to start to investigate physiological thermoregulation[3]. In the course of this investigation we were able to demonstrate that (1) hearts of rabbits kept in the cold consumed considerably more glucose than hearts of animals kept in a warm environment, (2) that sera of animals exposed to cold increase, and sera of animals kept warm decrease sugar consumption of isolated hearts.

Table I

Sugar consumption of isolated rabbit hearts pro g and hour

Without serum	With serum
Cooled animals	
1·51	0·69
2·28	0·94
3·60	0·41
2·80	1·22
2·92	0·97
Mean: 2·62	0·84
Heated animals and summer animals	
0·85	—
1·00	—
0·80	2·57
0·27	2·82
0·58	3·56
0·80	3·46
Mean: 0·71	3·10

This observation seemed to be of fundamental importance: both exposure to cold and heat are associated with the production of substances affecting cellular oxidation. The next important step was the demonstration that sera of thyroidectomized animals, obtained under similar circumstances, had no effect whatsoever. We naturally concluded that both principles, the one increasing oxidation—which was plausible—and the other decreasing oxidation—which was rather remarkable, are produced by the thyroid.

These experiments elucidated the problems of thermoregulation considerably and brought out a—so far unknown—hormonal mechanism centering in the thyroid.

Further data, laboriously collected in order to throw more light on these problems, progressively darkened our field of vision—just as light diminishes as tunnelling proceeds deeper and deeper. The discovery of thyroxine, the active principle of the thyroid, blurred our vision completely. A latency of 24 hours in the intact animal! The whole problem had to be investigated over again.

Table II

The effect of 5 cm³ serum of cooled normal animals on O_2-consumption of muscle

Date 1938	Blood spender	Blood reicever	O_2-consumption (mm³ per g and hour) before serum injection	O_2-consumption (mm³ per g and hour) after serum injection	Difference %
11. XI.	A	1	207	337	+ 62
14. XI.	B	2	180	246	+ 36
25. XI.	C	3	186	286	+ 54
		4	213	224	+ 5
30. XI.	D	5	203	266	+ 31

So we started to investigate the effect of sera obtained from cooled animals on the oxidation of muscle, using WARBURG'S method[1].

The results were clear-cut: sera of cooled animals increased the O_2-consumption of muscle considerably and —without latency; sera of thyroidectomized animals had again no effect (see Table III). Therefore the

Table III

Effect of 5 cm³ serum of cooled *thyroidectomized* animals on O_2-consumption of muscle

No. of experiment	Date	Blood spender (thyroidectomized)	Blood receiver	mm³ O_2/consumption per g muscle and hour before serum injection	mm³ O_2/consumption per g muscle and hour 30′ after serum injection	Difference %
5	28. XI.	E	6	237	239	0
			7	263	262	0
			8	264	234	−11
			9	221	234	+ 5
6	29. XI.	F	10	242	207	−10
			11	251	293	+16
			12	231	253	+13
7	9. XII.	G	13	309	292	− 5
				234	239	+ 2

[1] F. S. LOCKE and O. ROSENHEIM, J. Physiol. *36*, 205 (1907).
[2] G. MANSFELD, Zbl. Physiol. *27*, 267 (1913); Pflügers Arch. *161*, 430 (1915).
[3] G. MANSFELD and L. v. PAP, Pflügers Arch. *184*, 281 (1920).

[1] G. MANSFELD, Arch. exp. Path. u. Pharm. *196*, 573 (1940).

question had to be asked whether thyroxine has anything at all to do with the observed effect of the sera of cooled animals.

A series of experiments, the results of which were rather difficult to interprete at first in themselves, viewed together elucidated our problem. *Sera* of animals that had received thyroxine 1–3 hours earlier ("Thyroxinsera") augmented the O_2-consumption of muscle in the same manner as sera of cooled animals

Table IV

Effect of "Thyroxinsera" on O_2-consumption of muscle

Date 1939	Blood spender (after 0·5 mg Thyroxine)	Blood receiver (normal) No.	O_2-consumption (mm^3 per g and hour) before serum injection	O_2-consumption (mm^3 per g and hour) after serum injection	Difference %
17. III.	H	15	216	293	+ 35
		16	186	273	+ 46
		17	128	267	+108
18. III.	I	18	233	280	+ 20
		19	159	293	+ 84
		20	176	262	+ 48

(see Table IV). We knew that thyroxine itself has no direct effect on the oxidation of muscle in Warburg's apparatus under similar conditions[1] and therefore had to conclude that thyroxine elicited the production of another substance—probably the same that is effective in the serum of cooled animals. It seemed rather probable that another endocrine gland may be concerned with the production of this principle. Reviewing all the data concerned, it seemed to us that the adrenals and the pituitary must be first considered. Experiments showed that sera of hypophysectomized animals had no effect on oxidation of muscle following injection of thyroxine, nor could an effect be observed from sera of hypophysectomized animals after exposure to cold[2] (see Table V).

Table V

Effect of 5 cm^3 serum of cooled *hypophysectomized* animals on O_2-consumption of muscle

Date 1939	Blood spender (hypophysectomized)	Blood receiver (normal) No.	O_2-consumption (mm^3 per g and hour) before serum injection	O_2-consumption (mm^3 per g and hour) after serum injection	Difference %
28. III.	P	31	237	245	+3
		32	211	214	±0
29. III.	Q	33	294	286	−3
		34	250	261	+4

[1] G. Mansfeld, Arch. exp. Path. u. Pharm. *193*, 231 (1939).

[2] G. Mansfeld, "Die Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkungen". Benno Schwabe & Co., Basel 1943.

These results were interpreted to signify that the thermoregulatory reaction to cold involves the *interplay of two endocrine glands*: the thyroid reacts to cold by an immediate increase of thyroxine output, the consecutively increased thyroxine level of the blood stimulates in the pituitary the secretion of the active principle, termed by us the *"heating hormone"*. This heating hormone is responsible for the observed immediate increase of oxidation and may therefore be considered as the most important positive factor in chemical thermoregulation. The activity of sera containing the heating hormone is not affected by removal of proteins and lipids[1].

Production of the heating hormone of the pituitary is the most important, but by no means the only hormonal response to cold. Thyroxine, which elicits the secretion of the pituitary heating hormone, increases oxidation also—but after a latency of approximately 24 hours. We were able to demonstrate that 24 hours after the animals were exposed to cold, the O_2-consumption of liver tissue is considerably increased (see Table VI), evidently corresponding to the delayed

Table VI

O_2-consumption of liver tissue before and 24 hours after exposing animals to cold

Date 1940	O_2-consumption of one g liver tissue per hour before exposing to cold	O_2-consumption of one g liver tissue per hour 24 hours after exposing to cold	Difference %
9. II.	546.8	741·9	+36
9. II.	473·2	661·9	+40
10. II.	448·3	651·9	+45
10. II.	566·0	745·2	+32

action of thyroxine *per se*[2]. The physiological importance of this mechanism in prolonged exposure to cold environment is evident. Besides this action of primary importance, two other effects of thyroxine having a bearing on thermoregulation ought to be mentioned: (1) the increase of vasomotor tonus inhibiting the effect of vasodilators is of some importance in physical regulation, as demonstrated by the inhibition of the fall of body temperature following the injection of novocain[2] (see Fig. 1), (2) the increase of the caloric effect of shivering (see Table VII).

Let us now turn to the effect of heat.

Using essentially the same method, one gastrocnemius of a rabbit was removed before and the other 30 minutes after intravenous injection of 5–10 cm^3 serum from another rabbit that previously had been

[1] G. Mansfeld and Eszter Mészáros, Arch. exp. Path. u. Pharm. *196*, 590 (1940).

[2] G. Mansfeld and Eszter Mészáros, Arch. exp. Path. u. Pharm. *196*, 567 (1940).

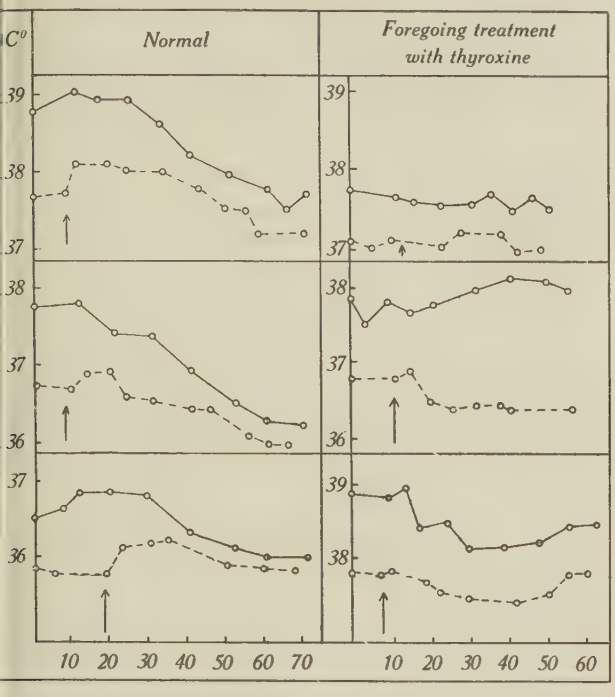


Fig. 1. ↑ = 0·01 g novocain per 100 g guinea pig
—— = rectal temperature
- - - = skin temperature

Table VII

Experiments of X. Chachowitsch[1]

Basal metabolism per kg and hour cal		The maximum of the metabolism per kg and hour (severe cooling) cal
Normal	5·83	17·64
Thyroidectomized	4·90	9·31
Normal	5·14	27·97
Thyroidectomized	3·17	14·11
Normal	7·98	36·26
Thyroidectomized	3·96	14·21

exposed for some hours to heat, so that a hyperthermia of 1–2° C was produced[2]. Comparison of the O_2-consumption of the gastrocnemii showed convincingly that the sera of heated animals contain a principle that reduces oxidation (see Table VIII). Similar results could be obtained from sera after removal of proteins and lipids. And once more—sera of thyroidectomized animals obtained under the same conditions had no effect whatsoever.

Fig. 2 shows the effect of sera of heated animals on the O_2-consumption and CO_2-production of curarized dogs. The results are essentially similar to those obtained on rabbit muscle: sera of heated normal animals reduce oxidation by 20–30%, while sera of heated thyroidectomized animals are ineffective. Sera of heated hypophysectomized animals are of normal activity. Therefore we may conclude that the pituitary is not involved in the production of the principle that decreases oxidation, while for the production of the heating hormone, as you remember, the pituitary proved to be indispensable.

[1] X. Chachovitsch, C. R. Soc. Biol. *100*, 1220 (1929).
[2] G. Mansfeld, Arch. exp. Path. u. Pharm. *196*, 573 (1940).

Table VIII

The effect of serum of heated animals on O_2-consumption of muscle

Number of experiment	O_2-consumption mm^3 per g and hour before serum injection	O_2-consumption mm^3 per g and hour after serum injection	Difference %
8	266	218	−18
9	238	194	−18
10	236	192	−18
11	243	212	−12
12	205	202	0
	255	198	−22
	243	189	−22
13	271	215	−20
	232	225	− 3
	188	201	+ 7
14	227	208	− 8
	278	204	−26

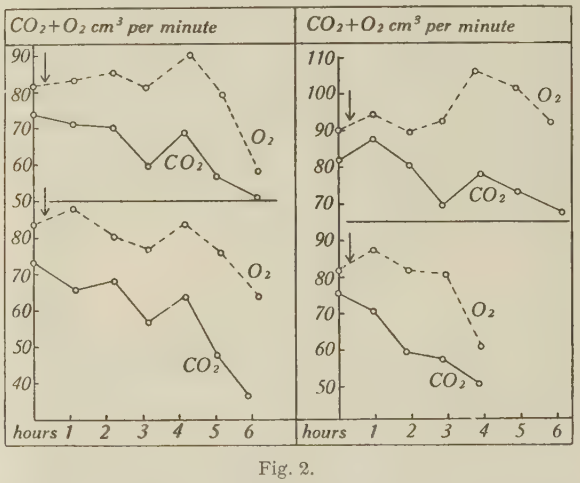


Fig. 2.

Chance brought it about that in the course of an investigation concerned with the mechanism of action of thyroxine we came across some facts pointing in the same direction as the experiments mentioned before. We found that the effect of thyroxine is less during the summer months, but that the animals regain their full sensitivity to thyroxine following thyroidectomy[1]. This seemed to indicate that the thyroid contains—at least in summer—a principle that opposes the action of thyroxine and depresses O_2-consumption. Working on this assumption, we were able to prepare from the thyroid gland protein-free extracts containing this

[1] G. Mansfeld and I. Scheff-Pfeifer, Arch. exp. Path. u. Pharm. *190*, 565 (1938).

principle, which was termed by us *thermothyrin*. Further analysis demonstrated ultimately that two substances of similar activity but different solubility are present, known to-day as *thermothyrin A and B* respectively.

Table IX

Thermothyrin content of sera in different seasons and their effect on metabolism

Date	Environmental temperature	Maximal change in % of the O_2-consumption	Maximal change in % of the CO_2-production	Thermothyrin content of 100 cm³ serum in mg: thermothyrin A	Thermothyrin content of 100 cm³ serum in mg: thermothyrin B
in winter					
2. XII. 1940	cold	+ 6	+ 9	0	0
2. II. 1941	cold	−10	− 3	0	0
28. XI. 1940	warm	−40	—	10	0
11. XII. 1940	warm	−26	−20	20	0
12. I. 1941	warm	−50	−12	11	0
in spring					
7. III. 1941	cold	−24	−36	0	4
3. V. 1941	cold	−57	−67	0	7,5
14. V. 1941	cold (man)	−41	−26	1,5	6
12. V. 1941	warm	−30	—	9,3	0,7
20. III. 1941	warm	−30	−34	22,0	9,0
16. V. 1941	warm (man)	−25	−20	4,6	1,5

The next important advance—isolation in crystalline form—was made after 4 years work by my daughter[1]. Abstaining from details I mention only that data furnished by elementary analysis and freezing point determinations show that the summary formula for thermothyrin A is $C_{20}H_{40}O$, for thermothyrin B $C_{20}H_{42}$, with molecular weights of 296 and 288 respectively. It seems worth while mentioning that the number of C atoms is the same as in vitamin A, and that the latter, according to some investigators has a bearing on thyroid activity. I may add that the pure crystalls are of considerable potency. One mg may reduce the O_2-consumption of white rats by 40–46%.

The next problem we had to deal with concerned the physiological function of thermothyrin A and B. Having been able at this time to isolate both thermothyrins not only from the thyroid but from blood serum as well, we proceeded to ascertain laboriously under what conditions each of them appears in the serum[1] (see Table IX).

The results demonstrated clearly that thermothyrin A is present in the blood whenever the animal is exposed to high temperature and shows no seasonal fluctuations, while thermothyrin B is present in the blood only from March to October—but then independently of external temperature. During winter—temperature below +20° C–neither thermothyrin A nor thermothyrin B is present in the blood, and exposure to heat is followed exclusively by production of thermothyrin A. From March to October thermothyrin B is permanently secreted, and the presence of thermothyrin A depends also during this period exclusively on the external temperature. It therefore must be concluded that the two thermothyrins have a distinctly different physiological function. *(To be continued)*

[1] Anna Mansfeld, Schweiz. med. Wschr. *76*, 439 (1946).

[1] Anna Mansfeld, Schweiz. med. Wschr. *76*, 439 (1946).

Différenciation de l'action antimitotique sur la cellule animale normale, *in vitro*

Par R. Meier et B. Schär[1], Bâle

Les travaux fondamentaux de Dustin et de ses élèves (1929–37), concernant l'action inhibitrice de l'alcaloïde du Colchique d'automne sur la division cellulaire, constituent le point de départ d'un grand nombre de travaux en vue de la recherche de substances à action identique. C'est le mérite de Dustin[2] d'avoir reconnu que les substances à action antimitotiques attaquent avant tout les tissus qui se trouvent dans un état de croissance accrue. Le premier il étudia l'action de la colchicine sur les tissus de nature maligne. Un grand nombre de savants (v. Brodersen[3]) par la suite s'occupa de cette question. Ils constatèrent presque toujours que la colchicine prolonge la survie dans le cas de tumeurs malignes chez l'animal et chez l'homme, mais sans aboutir à une guérison véritable. Cramer et Brodersen[1] parvinrent à des résultats différents en faisant agir la colchicine (resp. la N-éthylcolchicamide), très toxique, à l'usage interne, sous forme de pommade sur des cancers épithéliaux et des cancers du sein. Ils obtinrent un succès curatif complet. C'est ainsi que l'influence des agents chimiques sur le développement de la mitose acquit une grande signification pour la thérapie des tumeurs malignes.

De nombreux savants se sont efforcés par la suite d'élucider plus complètement l'action de la colchicine sur la

[1] Laboratoires scientifiques de la Ciba S.A., Bâle.

[2] P. Dustin, Bull. Acad. Méd. Belg. *5*, 14 (1934).

[3] H. Brodersen, Strahlentherapie *73*, 198 (1943).

[1] H. Cramer und H. Brodersen, Dtsch. med. Wschr. *70*, 494 (1944).

cellule en voie de division. Citons notamment Ludford, Ganandan et ses collaborateurs, Magenot, Lettré, Verne, Vilter, Bucher, Sentein et d'autres. Pendant longtemps la question de savoir si la colchicine inhibe ou favorise la mitose demeura controversée. Elle ne pouvait être résolue uniquement au moyen de préparations colorées, car les métaphases qui s'y trouvent en grand quantité donnent l'image d'une activité mitotique accrue. L'hypothèse d'une action favorable sur la mitose n'était donc, pour le moins, pas à rejeter. En utilisant des cultures de fibroblastes *in vitro* et le film au ralenti, O. Bucher[1] put confirmer la justesse de l'opinion de Lettré[2] que «le nombre des mitoses observées sous l'action de la colchicine employée en doses convenables, doit être estimé identique à celui qui se serait produit normalement et durant le même temps». Les résultats des recherches ultérieures peuvent se résumer dans le sens que la colchicine, dans la cellule végétale, attaque avant tout la substance achromatique, que la formation du fuseau manque, que les chromosomes se rassemblent bien pour la métaphase, mais que l'anaphase consécutive ne se produit pas, sans doute par suite de l'atteinte faite au système achromatique. La mitose reste «bloquée» au stade de la métaphase. Elle peut, après un certain temps d'arrêt et suivant la concentration du poison, reprendre son développement normal; il peut se former à partir des chromosomes plus de 2 noyaux fils ou des noyaux avec un nombre de chapelets de chromosomes accrus; enfin les chromosomes peuvent s'agréger, ensuite de quoi la cellule dégénère et se dissout. En ce qui concerne la cellule animale, une attaque du fuseau a été constatée par Sentein. Il a vu disparaître le fuseau, les chromosomes demeurer dispersés dans toute la cellule. Cependant le fuseau peut réapparaître, si l'action du poison est suspendue. Par contre, si la cellule reste sous l'influence du poison, les chromosomes s'agrègent et pycnose et dégénérescence s'ensuivent. Ludford[3], v. Möllendorf et leurs collaborateurs, ainsi que nombre d'autres savants ont étudié l'effet de la colchicine sur les cultures de tissus et constaté que l'action caractéristique de celle-ci consiste en un blocage des mitoses, au stade initial de la métaphase. Cette figure pathologique de la mitose due à la colchicine est caractéristique et susceptible d'être reproduite, aux concentrations appropriées, avec une grande sûreté. Ce sont v. Möllendorf et ses élèves, ainsi que Lettré qui l'ont étudiée sur des fibroblastes et comparée avec les figures obtenues avec un grand nombre d'autres substances possédant également une action mitotique. Lettré[4] s'intéresse particulièrement à l'action toxique sur la mitose en rapport avec la constitution chimique. Il juge que pour le type colchicine le groupement sympathicomimétique noyau benzénique-carbone-carbone-azote est nécessaire à l'action toxique sur la mitose. En poursuivant l'application de cette théorie, Lettré découvre l'action mitotique de la narcotine, du diéthylstilbœstrol et de l'œstradiol, ce qui lui fournit l'occasion de discuter les produits de transformation de l'adrénaline, leur activité antimitotique et leur rôle dans la genèse des tumeurs malignes dans l'organisme humain. Le travail le plus récent de Lettré est consacré à l'étude systématique des alcaloïdes, qu'il partage en deux catégories, ceux sans rapport avec le groupe stilbylamine et ceux qui en ont un. C'est dans cette dernière catégorie seulement que l'on rencontre des poisons mitotiques. Lettré en conclut que la nécessité du groupe stilbylamine est confirmée une fois de plus, mais qu'à elle seule, elle ne peut pas être une condition suffisante.

Lettré cherche également dans les combinaisons organo-métalliques le groupe déterminant de l'activité mitotique. Il le trouve dans le type R Hg X, où R représente un reste aliphatique ou aromatique et X un anion (chlore, brome, acides organiques, phénols). Parmi les combinaisons du mercure que nous avons examinées, justement celles qui se sont montrées les plus actives ne répondent pas entièrement au type ci-dessus. L'hypothèse de Lettré sur la combinaison des métaux lourds avec la substance des chromosomes, d'après laquelle les forces normales ne suffiraient plus à effectuer la séparation ordonnée des combinaisons métalliques des chromosomes, ne s'appliquerait justement pas à ces forts poisons mitotiques appartenant aux combinaisons organo-métalliques. Des facteurs, pour le moment encore inconnus, doivent intervenir à côté des propriétés physiques que Lettré mentionne également.

En ce qui concerne le groupe de la Trypaflavine, Lettré estime nécessaire pour l'activité mitotique la présence du squelette acridinique avec au moins un groupe amino. Bucher[1] en utilisant des cultures de fibroblastes a soumis la Trypaflavine à un examen approfondi et a constaté qu'à doses convenables, elle bloque plus ou moins complètement les nouvelles mitoses à leur début. Du reste, Dustin auparavant avait déjà caractérisé la Trypaflavine comme carioclastique. Si la division de la cellule néanmoins se poursuit, elle se déroule sans retard; cependant des filets de chromatine persistent dans l'anaphase, la télophase et la phase de reconstruction. De fortes concentrations de poisons provoqueraient dans la mitose des troubles semblables à ceux produits par la colchicine. Brodersen[2] expérimentant sur des cellules cancéreuses de l'ascite de la souris, donne une image différente de l'action de la Trypaflavine. Après injection de l'anti-

[1] O. Bucher, Rev. suisse Zool. *52*, 535 (1945).
[2] H. Lettré, Naturwissensch. *31*, 407 (1943).
[3] R. I. Ludford, Arch. exp. Zellforsch. *18*, 411 (1936).
[4] H. Lettré, Naturwissensch. *33*, 75 (1946).

[1] O. Bucher, Z. Zellforsch. *29*, 238 (1939).
[2] H. Brodersen, Strahlentherapie *6*, 196 (1943).

mitotique, le nombre des mitoses tombe jusqu'à zéro et à leur place, Brodersen trouve des cellules à noyaux pycnosés. L'attaque de l'antimitotique se ferait, selon Brodersen, au cours des premières phases de la division. Cette image correspond à peu près à celle que nous avons obtenue dans des cultures de fibroblastes soit avec la Trypaflavine, soit avec un groupe d'autres poisons mitotiques. Nous n'avons pas pu observer les effets, notamment les filets de chromatine, obtenus par Bucher sur des fibroblastes. Ceci dépend certainement moins de la technique que d'autres facteurs inconnus.

Von Möllendorf et ses élèves ont examiné très consciencieusement toute une série de substances. Au cours de l'analyse approfondie de l'action antimitotique, ces savants ont eu recours d'une part aux méthodes de l'histologie, d'autre part au film. Ce dernier mode d'examen fait tout d'abord voir quelles sont les phases dont la durée est prolongée par l'action des diverses substances, l'endroit où se produisent des modifications au cours de la migration des chromosomes et de quelle manière elles évoluent (fig. 1). C'est ainsi que

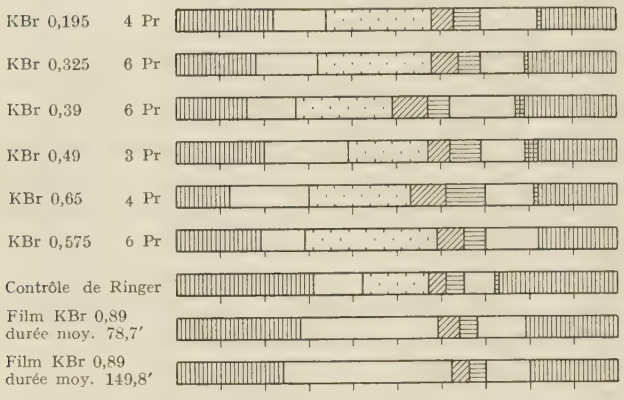

KBr 0,195 4 Pr
KBr 0,325 6 Pr
KBr 0,39 6 Pr
KBr 0,49 3 Pr
KBr 0,65 4 Pr
KBr 0,575 6 Pr
Contrôle de Ringer
Film KBr 0,89 durée moy. 78,7'
Film KBr 0,89 durée moy. 149,8'

Fig. 1. Pourcentages des phases mitotiques des préparations à base de bromure de potassium, classés selon la force des concentrations de bromure de potassium utilisées. Comparaison avec les contrôles de Ringer et les mitoses du film. (Les diverses hachures représentent les valeurs des différents stades de la mitose)[1].

v. Möllendorf a pu expliquer l'action d'un grand nombre de corps, arsenic, alcool, cétones saturées et non saturées, hydrate de chloral, hydrocarbures cancérogènes, stéroïdes. Avec certaines hormones sexuelles, v. Möllendorf a obtenu de très belles modifications morphologiques des mitoses, l'aspect des cellules au repos demeurant tout à fait normal. La figure 2 empruntée également à son travail, montre des ruptures de chromosomes dans la métaphase en plein développement; c'est une figure morphologique absolument différente de celle résultant de l'activité de la colchicine. Lettré donne un tableau comparatif de l'action au point de vue quantitatif de divers poisons mitotiques (fig. 3). Il discute la possibilité théorique et pratique d'un accroissement d'activité par des modifications chimiques des poisons mitotiques. La marge d'activité de ces derniers, c'est-à-dire la marge de concentration allant de la dose limite de l'action toxique pour la cellule au repos à la dose limite de l'action antimitotique, n'est pas prise en considération, si ce n'est pour la colchicine et cela seulement sous forme d'allusion.

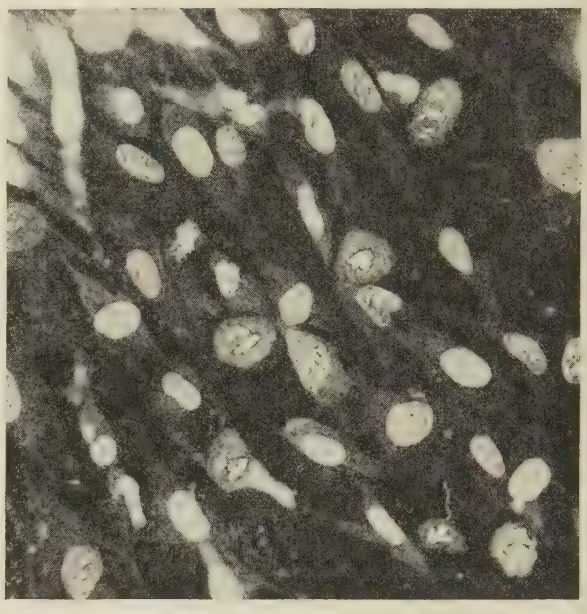


Fig. 2. Suite des recherches sur l'action des hydrocarbures et des stéroïdes sur la croissance. – Expériences sur des cultures de tissus et sur le frai de grenouilles. Relations entre ces substances et la croissance des tumeurs malignes[1].

Ludford a montré en 1936, en tout cas pour des cellules de cancer, des mitoses pathologiques morphologiquement différentes, mais il croyait tout de même que le même agent peut provoquer diverses anomalies mitotiques.

Il semblait donc intéressant de rechercher jusqu'à quel point des substances qui, indépendamment du caractère général de leur activité pharmacologique, possèdent la même propriété d'exercer une action locale sur les cellules et les tissus, pouvaient produire des actions mitotiques susceptibles d'être différenciées morphologiquement. Nous avons examiné une série de substances que l'on peut répartir dans les groupes suivants:

1° Substances irritantes
2° Substances de combat
3° Substances bactéricides
4° Chimiothérapiques
5° Poisons vis-à-vis des ferments,
6° Antimitotiques.

[1] Tiré de W. v. Möllendorf, Z. Zellforsch., *27*, 301 (1938).

[1] Tiré de W. v. Möllendorf, Z. Zellforsch., *32*, 35 (1942/43).

L'examen de l'action sur la cellule a été entrepris sur des fibroblastes de poule, cultivés de la manière habituelle en gouttes pendantes. Après division des cultures, on les met à l'étuve pendant 24 heures, on place dans la cavité contenant une culture, la solution à étudier, on maintient encore 8 heures à l'étuve. La culture sœur, traitée de la même manière avec du Tyrode, servait de contrôle. Ce mode de procéder ne permet de reconnaître que les substances dont l'action sur les cellules se développe dans le temps d'expérimentation donné.

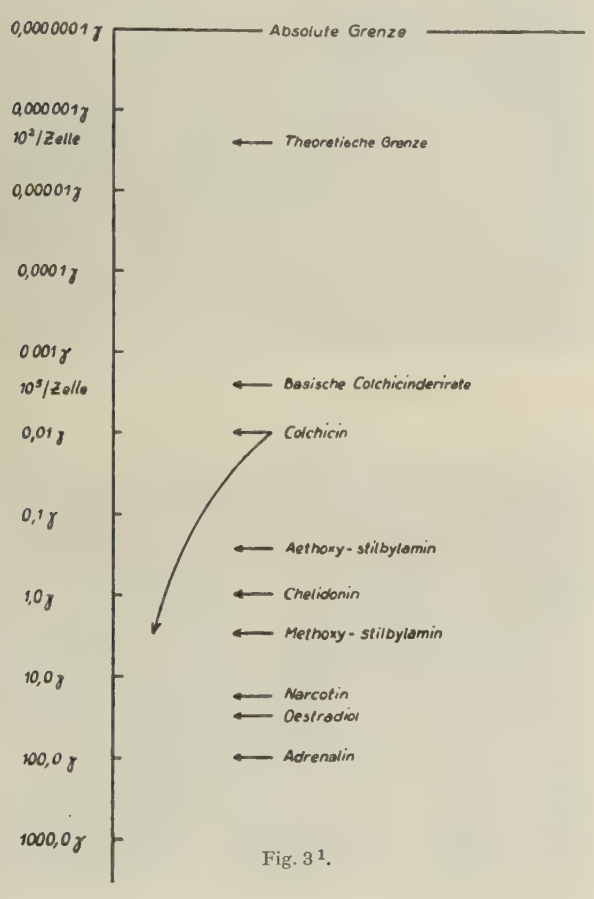


Fig. 3 [1].

Un grand nombre de substances appartenant aux groupes précités ont été étudiées, sans tenir compte de leur structure chimique.

La colchicine, considérée comme le type des poisons mitotiques, et la Trypaflavine ont été utilisées à titre comparatif. En outre le dérivé N du gaz moutarde dont Gilman et Philips[2] ont constaté l'activité dans la lymphogranulomatose, a été étudié également. Les uréthanes déjà connus comme poisons pour les ferments, agissent sur la leucémie et cette propriété découverte par Haddow et Paterson[3] leur conférait un intérêt particulier. Toutefois leur action sur les cultures de tissus ne se manifeste qu'à certaines conditions, de sorte qu'il a fallu les laisser de côté. Le caractère de l'action des quinones sur les cultures de tissus est décrit par Meier et Allgöwer[1] comme semblable à celui de la colchicine. L'action de l'allyl-sénévol sur les cellules du cœur de grenouilles fraîchement explantées a été étudiée par Vollmar[2]. Il a constaté des modifications nettes des mitoses, sans les décrire cependant davantage.

Comme résultat de la série actuelle de recherches, il faut tout d'abord relever que dans presque tous les groupes examinés on trouve des substances agissant sur la division cellulaire, mais que chaque groupe, malgré le caractère général d'activité qui lui est propre, renferme des substances auxquelles l'action antimitotique fait défaut. Par contre, le fait que dans quelques groupes, on se trouve en présence d'une quantité de substances dont l'action mitotique est plus accentuée et peut-être aussi plus spécifique, paraît dépasser une simple coïncidence. A l'appui de nos observations, nous mentionnerons des représentants typiques de tels groupes.

1⁰ Substances irritantes; allyl sénévol, α-chloro-croton-aldéhyde;

2⁰ Substances de combat: dérivé du gaz moutarde, chlorpicrine;

3⁰ Substances bactéricides: combinaisons organométalliques du mercure, savon cation-actif, Trypaflavine;

4⁰ Substances antimitotiques: quinones, amines aromatiques plusieurs fois substituées.

Pour l'appréciation des substances examinées on a recouru d'une part au rapport entre doses et activité, d'autre part à la caractérisation qualitative de l'effet.

Le profil de la courbe dose-activité, dans le champ des concentrations – ceci vaut également pour d'autres représentants des séries – est très divers, en ce qui concerne l'étendue, l'inclinaison et les valeurs absolues. Ceci est important à plusieurs points de vue: il est préférable de faire agir des doses équitoxiques pour caractériser comparativement la nature de l'action. Des substances à grande marge d'activité peuvent présenter une utilisation prépondérante à condition que la qualité de l'action réponde au but. La 2-méthyl-1,4-naphtoquinone, prise comme type des quinones actives, montre une courbe doses-activité, établie en utilisant des cultures de fibroblastes, semblable à celle de la colchicine aussi bien pour l'allure que pour l'inclinaison du trajet. Le savon cation-actif présente une marge d'activité tout aussi grande, bien que les concentrations actives soient plus fortes à peu près dix fois. La combinaison organométallique du mercure et l'allyl sénévol ont une marge d'activité un peu plus petite, pour une toxicité sensiblement égale à l'égard des fibroblastes de poule, que celle

[1] Tiré de H. Lettré, Naturwissensch. *33*, 75 (1946).

[2] A. Gilman et F. S. Philips, Science *103*, 409 (1946).

[3] A. Haddow et W. A. Sexton, Nature *157*, 500 (1946). – E. Paterson, A. Haddow, J. A. Thomas et J. M. Watkinson, Lancet, 677 (1946/I).

[1] R. Meier et M. Allgöwer, Exper. *1*, 57 (1945).

[2] H. Vollmar, Zbl. Bakteriol. *135*, 101 (1935/36).

de la colchicine. La méthyl-bis-β-chloréthylamine montre selon nos recherches une faible toxicité ainsi qu'une marge d'activité étroite ne s'étendant que sur un dixième de puissance. Les deux combinaisons chlorées, l'α-chlorocrotonaldéhyde et la chlorpicrine paraissent intéressantes; elles sont notablement plus toxiques et leur marge d'activité est encore un peu plus petite que celle du dérivé du gaz moutarde. La Trypaflavine n'est pas très toxique et présente une marge d'activité moyenne, tandis que dans le groupe des amines plusieurs fois substituées par des radicaxn aromatiques, on trouve des représentants dont la courbe doses-activité est assez peu accentuée (fig. 4).

A côté de «l'action antimitotique» on relève de plus des caractères différentiels morphologiques aussi bien par rapport à l'«effet toxique» que par rapport aux effets spécifiques sur la divisions de la cellule et sur quelques-uns de ses éléments constitutifs. *L'allyl sénévol* à la concentration toxique (10^{-5}) ne rend pas la cellule au repos globuleuse. De fins prolongements protoplasmiques subsistent. Il se produit parfois des ruptures du plasma. Le noyau est plus ou moins fortement ratatiné. A la limite d'activité antimitotique il n'y a plus que très peu de mitoses normales. Chez les mitoses pathologiques, le protoplasma, à la concentration 10^{-7}, présente une colorabilité très forte, les chromosomes sont fortement pycnosés et les cellules offrent souvent des formes grotesques, du fait qu'à côté de cellules au repos paraissant normales se trouvent des prolongements protoplasmiques en forme d'outres, ce qui est l'indice d'un mouvement amiboïde plus ralenti de la cellule (fig. 6).

A la concentration *d'α-chlorocrotonaldéhyde* 10^{-6} il ne subsiste presque plus que des débris de cellules, un petit nombre de cellules globuleuses dont le noyau est faiblement ratatiné. A la concentration 10^{-7} on rencontre surtout des mitoses normales, mais aussi des cellules rappelant la «métaphase du type colchicine» (fig. 7).

Si l'on compare la *méthyl-bis-β-chloréthylamine* avec la colchicine, on constate que:

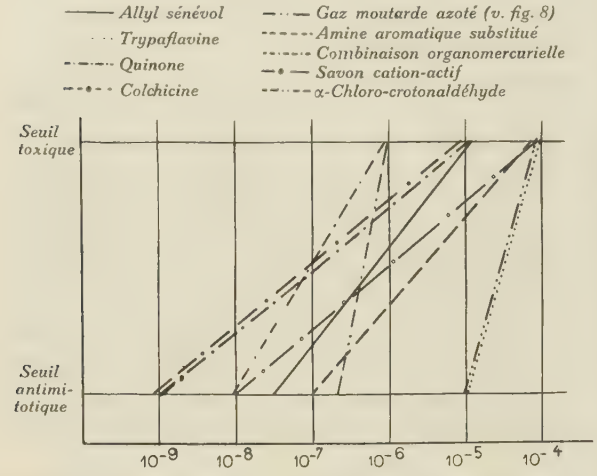


Fig. 4. Courbes d'activité de quelques substances caryoclasiques.

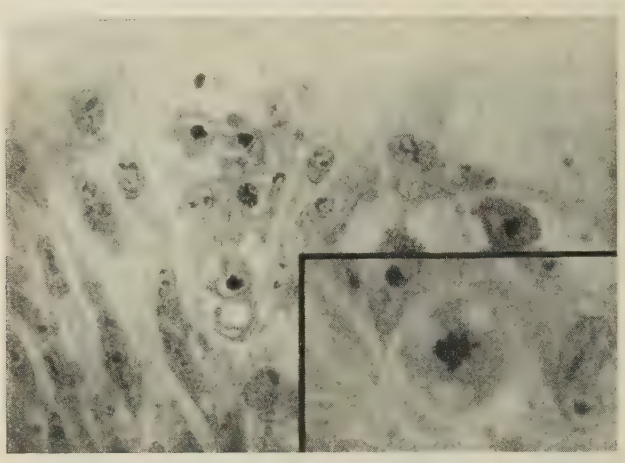


Fig. 6. Allyl-sénévol. Concentration: 10^{-7}.

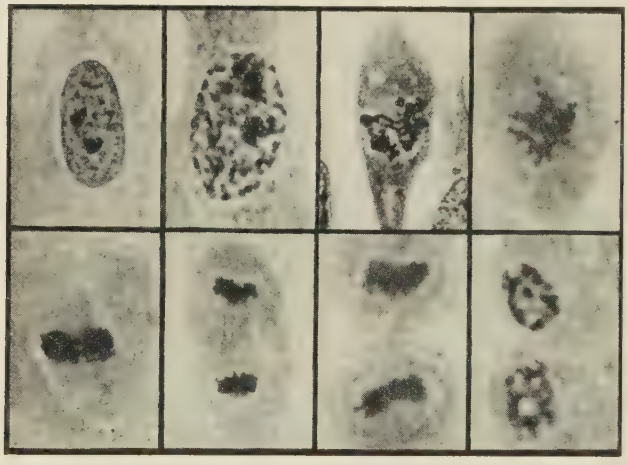


Fig. 5. Phases des mitoses normales.

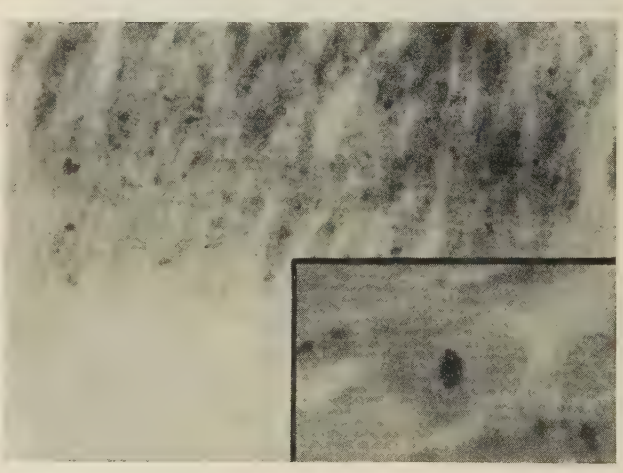


Fig. 7. α-Chlorocrotonaldéhyde. Concentration: 10^{-7}.

a) le nombre des mitoses n'est pas augmenté, mais diminué;

b) la pycnose au stade de la métaphase est rare, les chromosomes au contraire sont dispersés dans toute l'étendue du plasma;

c) les systèmes du fuseau sont visibles tandis que la colchicine attaquerait l'appareil du fuseau et, selon

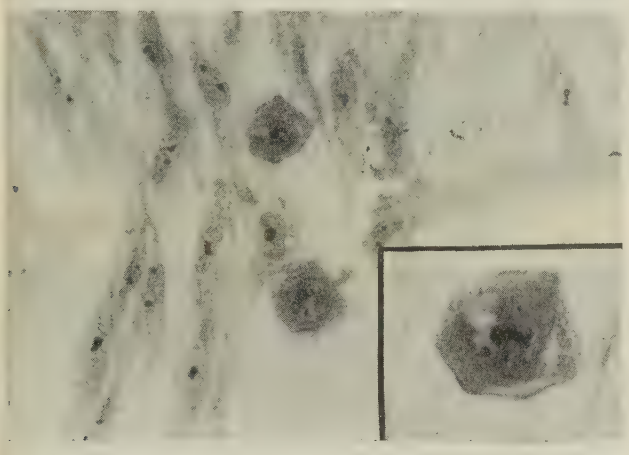


Fig. 8. Méthyl-bis-β-chloréthyl-amine. Concentration: 10^{-8}.

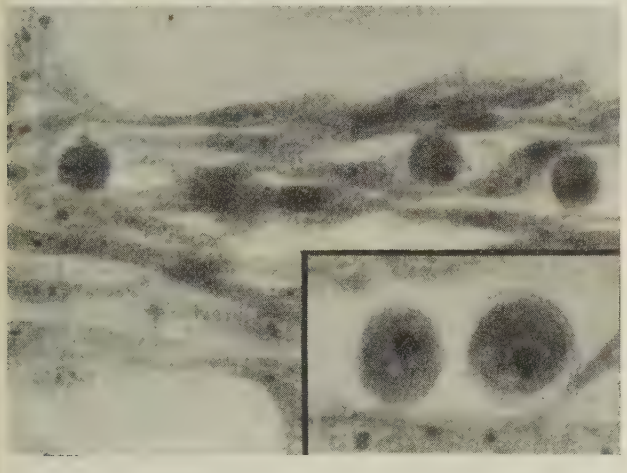


Fig. 9. Composé organométalliques du mercure. Concentration: 10^{-8}.

Bucher empêcherait la formation de la plaque équatoriale chez les fibroblastes du lapin;

d) la colchicine, toujours selon Bucher, détermine bien des dislocations de chromosomes, mais seulement à des doses faibles qui n'aboutissent plus à la pycnose et permettent encore une division au plus grand nombre des cellules.

De tout cela, nous croyons pouvoir conclure que l'action de la méthyl-bis-β-chloréthylamine sur la cellule en état de mitose du fibroblaste de poule diffère nettement de celle de la colchicine. La concentration toxique 10^{-4} du gaz moutarde azoté montre la figure suivante: les fines ramifications du protoplasma font défaut, la surface du plasma est réduite sans que pour cela l'arrondissement complet de la cellule s'ensuive. Le plasma est fortement colorable. Le noyau n'est pas ratatiné, mais de forme normale et souvent placé excentriquement. La concentration limite mitotique ne présente que des prophases normales. Les mitoses atteintes montrent des formes sphériques, en massue ou en haltères. Les chromosomes sont dispersés en tas, cependant le système de fuseau comme moyen de liaison entre les divers chromosomes est le plus souvent nettement visible. En se basant sur les préparations fixées, on ne peut pas discerner avec certitude dans quelle phase de la mitose la perturbation a lieu. Le déclanchement de la mitose est rendu peut-être plus difficile mais sûrement pas impossible (fig. 8).

Les combinaisons *organométalliques du mercure* provoquent à la limite de concentration toxique 10^{-6} des modifications profondes dans la cellule au repos. Le plasma en lambeaux demeure étalé, se colore difficilement. Le noyau est ratatiné. On discerne encore les mitoses, et leurs chromosomes sont agglomérés en un tas. A la concentration limite mitotique, on observe à côté de quelques mitoses normales, passablement de cellules du «type colchicine»; on y rencontre également des cellules doubles. Leur plasma est fortement colorable, arrondi, l'amas de chromosomes pycnosés est situé au milieu ou faiblement excentrique. Les deux cellules sont reliées par un filet de plasma (fig. 9). Une séparation complète des cellules filles ne se produit pas. Il subsiste un filet de plasma visible et les cellules ne peuvent pas s'étaler normalement en cellules au repos; elles demeurent globuleuses. Nous avons pu observer qu'un groupe de cétones aromatiques hétérocycliques provoque une perturbation de la mitose tout-à-fait semblable. On observe là, comme pour les combinaisons organo-métalliques du mercure, des cellules doubles reliées par un filet de protoplasma. Elles représentent donc des téléphases pycnosées. La violente agitation de surface que l'on constate normalement dans cette phase de la division manque; les cellules sont globuleuses et les chromosomes plus fortement agglomérés qu'à la normale. Si la liaison protoplasmique fait défaut, ces cellules, dans les préparations fixées, ne se différencient plus des métaphases du type colchicine. L'examen de la figure histologique ne permet pas d'affirmer s'il s'agit là vraiment d'une substance capable aussi bien de pycnoser les chromosomes dans la métaphase que d'empêcher l'extension de la substance chromatique pendant la phase de reconstruction. C'est là cependant une question de grande importance pour la meilleure compréhension des conditions physiologiques et chimiques du mécanisme de la mitose.

A la dose toxique 10^{-4}, le *savon cation-actif* provoque une vacuolisation du protoplasma dans la cellule au repos. Le protoplasma se colore mal et demeure étalé. Le noyau présente un rétrécissement plus ou moins accentué. La limite de concentration mitotique 10^{-8} aboutit à des figures particulières. A côté de «cellules du type

colchicine» on trouve des cellules qui ont éclaté en un très grand nombre de particules de protoplasma (fig. 10). Beaucoup de ces gouttelettes de protoplasma contiennent des chromosomes. En outre, on ne voit plus que des prophases normales. Quelques cellules au repos, peu nombreuses, présentent une très légère agitation superficielle. De plus, dans les cultures colorées on rencontre, mais très rarement, des cellules qui renferment 5 à 7 très petits noyaux au repos dans un protoplasma alvéolaire (fig. 11). La reconstruction, sans qu'il y ait étranglement du protoplasma, des particules de chromosome en tout petits noyaux au repos doit être considérée comme l'indice d'un développement ultérieur possible, côte à côte avec un rassemblement des chromosomes ou la destruction définitive de ces cellules brisées.

Meier et Allgöwer, au cours de leurs recherches sur les *quinones*, ont établi «que le groupe des quinones et celui de la colchicine produisent des effets pathobiotiques qualitativement identiques ou semblables du point de vue morphologique».

1⁰ Pour des concentrations fortes relatives à la dose de seuil: troubles «prémitotiques» de la division cellulaire; début avant le développement des chromosomes, avec forme globuleuse des cellules, pas de pycnose des chromosomes, étranglement amitotique ou division du noyau et/ou du protoplasma.

2⁰ Pour des concentrations plus faibles relatives à la dose de seuil: troubles «mitotiques» de la division cellulaire, début après le développement des chromosomes, pycnose de ces derniers dans la métaphase avec cellules globuleuses, arrêt de la division du noyau et de la cellule.

La concentration limite de toxicité 10^{-5} pour le noyau au repos amène l'arrondissement de la cellule au repos décrit par ces auteurs, ainsi que l'étranglement ou la scission du noyau au repos. Les noyaux sont aussi en partie faiblement ratatinés, le plasma prend un aspect grenu. A la concentration limite antimitotique, 10^{-9} on observe, à côté de mitoses normales, des métaphases plus ou moins fortement pycnosées (fig. 12).

Des figures du type *colchicine* sont présentées pour permettre la comparaison (fig. 13).

La *Trypaflavine* ainsi qu'un groupe de combinaisons présentant un noyau hétérocyclique lié à un noyau aromatique, déterminent une modification particulière dans la culture de fibroblastes du cœur de poule. A la dose toxique 10^{-4}, les modifications produites dans la forme des cellules ne sont pas trop accentuées; toutefois la membrane du noyau habituellement visible par coloration à l'hématoxyline manque. Du plasma bleu clair, la coloration fonce graduellement jusqu'au centre bleu foncé du noyau. Les corpuscules nucléaires sont encore facilement perceptibles. A 10^{-5}, les contours du noyau, la membrane et les corpuscules nucléaires ne se colorent pas aussi fortement qu'à la normale. Les cultures montrent, outre des prophases précoces,

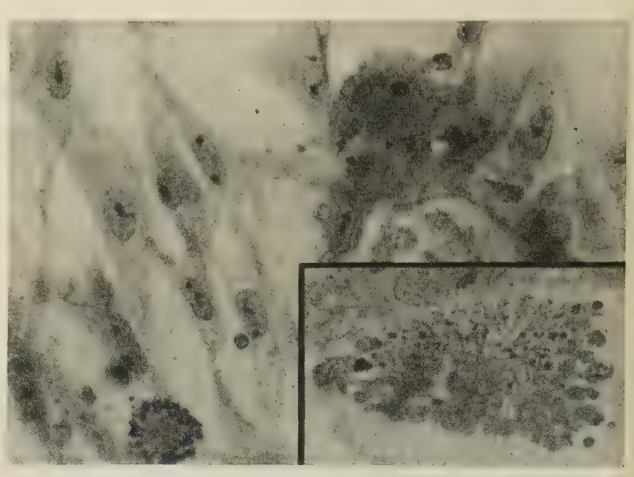


Fig. 10. Savon cation-actif. Concentrations: 10^{-8}.

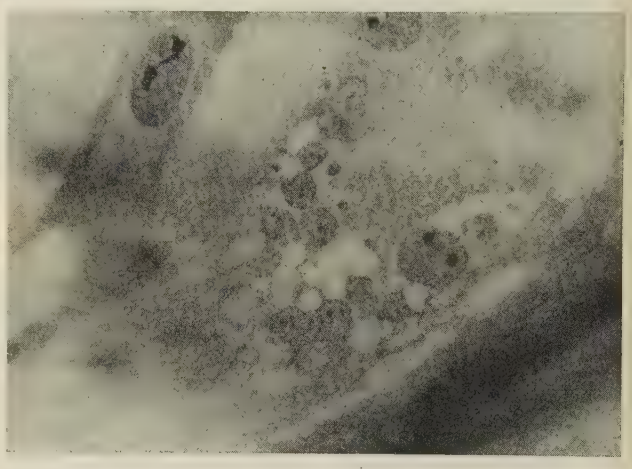


Fig. 11. Même légende que pour fig. 10.

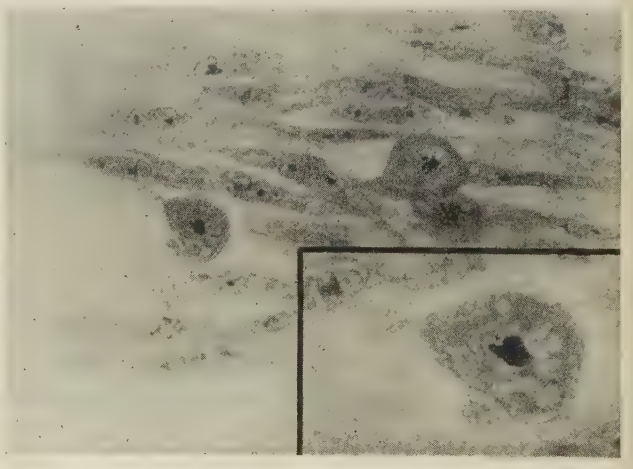


Fig. 12. Quinones. Concentration: 10^{-9}.

beaucoup de cellules globuleuses que l'on prendrait avec un faible grossissement pour des métaphases ou des plaques équatoriales. Avec un grossissement plus fort, on constate que ce sont des cellules plus ou moins globuleuses avec un corps homogène, allongé à l'in-

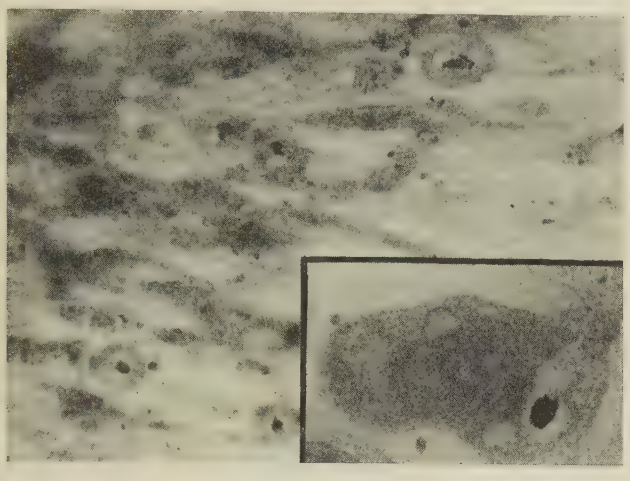


Fig. 13. Colchicine. Concentration: 10^{-9}.

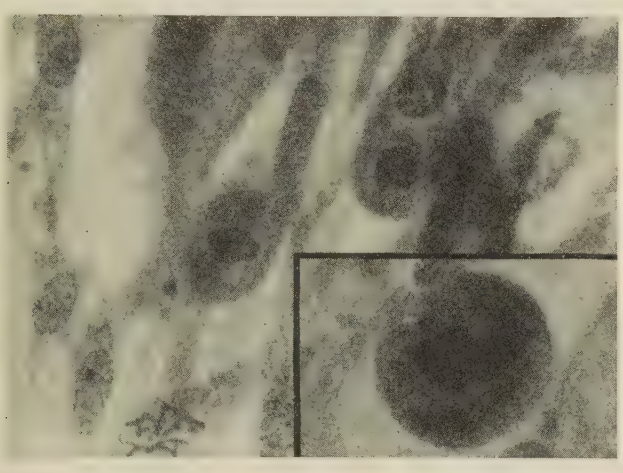


Fig. 14. Trypaflavine. Concentration: 10^{-5}.

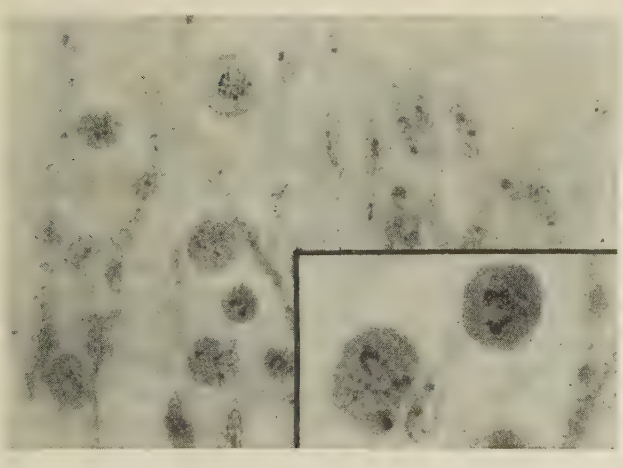


Fig. 15. Amines aromatiques plusieurs fois substituées. Concentration: 10^{-6}.

térieur (fig. 14). Cette formation provient-elle d'une cellule au repos ou de prophases précoces, c'est ce qu'on ne peut affirmer.

Une autre modification particulière de la mitose a été obtenue avec un groupe *d'amines aromatiques plusieurs fois substituées*. Les doses toxiques 10^{-4} provoquent le ratatinement du noyau au repos, le plasma se colore mal et se partage en lambeaux. On observe encore des mitoses de forme pathologique. A la concentration 10^{-7}, on trouve, à côté de mitoses normales peu nombreuses, une quantité de cellules globuleuses dont les chromosomes sont dispersés dans le mixoplasma en de nombreux petits tas (fig. 15). La même modification des chromosomes se rencontre sporadiquement dans des cellules un peu plus petites, reliées deux par deux par un filet de protoplasma.

La comparaison, tant qualitative que quantitative de l'action caractéristique de substances étudiées et de celle de la colchicine, permet de les répartir en plusieurs groupes:

1⁰ La quinone présente le même tableau d'action que la colchicine, le poison mitotique typique. Ceci aussi bien pour le rapport dose-activité que pour l'effet produit sur la figure morphologique de la cellule, dans l'étendue des doses moyennes et toxiques. Ce n'est qu'à la limite de l'action antimitotique que certaines différences peuvent se montrer.

2⁰ Le savon cation-actif n'a de commun avec la colchicine que la grande marge d'activité et l'action, aux concentrations moyennes, sur la morphologie de la cellule mitotique. Mais il en diffère par sa toxicité absolue, l'effet de celle-ci et son action limite antimitotique.

3⁰ Les combinaisons organo-métalliques du mercure, α-chlorocrotonaldéhyde et l'allyl sénévol parmi toutes les actions étudiées, n'ont en commun avec la colchicine que les modifications morphologiques de la mitose du «type colchicine» obtenues dans le champ d'activité moyen.

4⁰ Le gaz moutarde azoté, la Trypaflavine et des amines aromatiques plusieurs fois substituées ne montrent qu'une action mitotique; la figure morphologique obtenue sur la cellule de fibroblastes de poule ne rappelle cependant en rien celle de la colchicine.

Les résultats de ces recherches présentent, à notre avis, de l'importance à divers points de vue. Ils montrent d'une part que des substances chimiques très différentes peuvent exercer sur les mêmes cellules sous les mêmes conditions des actions antimitotiques très semblables et d'autre part que des figures morphologiques paraissant tout d'abord semblables, se révèlent, étudiées plus complètement, comme notablement différentes, tout au moins quant à leur genèse fonctionnelle et dans leur ensemble. Or, il n'est pas prouvé que la spécificité de l'action antimitotique soit déterminée exclusivement par la structure chimique des agents. Cette constatation est susceptible d'être détaillée encore davantage et dans plusieurs directions en utilisant le film pour ces mêmes recherches. – Nous reviendrons du reste ultérieurement sur ce procédé. L'idée à la base de ces recherches sur les actions antimitotiques, à part le gain en connais-

sances scientifiques, est liée d'une façon ou d'une autre à la possibilité d'une action thérapeutique sur les tumeurs. L'état de chose présent n'autorise pas, pour le moment, de conclusion dans ce sens. Il faut attendre de voir si, à l'aide des constatations rapportées ici, une caractérisation plus complète des actions étudiées est possible. Ce serait là la condition préalable pour établir l'hypothèse conduisant à l'application thérapeutique. Nous y consacrerons nos prochains efforts.

Summary

After a short review of the pertinent literature, the authors demonstrate on the basis of their own investigations on a series of medicaments that various groups of substances have the property of inhibiting cell division. An individual group, a number of substances are found with a distinct antimitotic effect, which seems to go beyond chance. As typical representatives of such groups mustard oil, crotonic aldehyde, organic derivatives of mercury, cationic soaps, quinones, substituted amines with a colchicine and acriflavine effect were compared. The substances with an effect similar to colchicine may be divided into 4 groups, according to their qualitative and quantitative effect. Moreover, in the same type of cell under the same conditions, these substances produce various pathological cell division pictures. Colchicine, quinone, mustard oil and organic mercury compounds show pyknosis of the chromosomes in the metaphase. With Hg compounds pyknosis of the chromosomes follows frequently only after division of the chromosomes has taken place. Cationic soaps lead to pyknosis in the metaphase and to a remarkable dispersion of the mitotic cell into numerous chromosomes and plasma divisions. With N-mustard gas, aberration of the chromosomes can be demonstrated at every stage of division. A group of repeatedly aromatically substituted amines shows in the rounded cell the chromosome particles strewn throughout the whole cell. Acriflavine leads to a remarkable rounded cell with equatorial plate-like pictures. This disturbance cannot be regarded with certainty as a mitotic disturbance.

The investigation of antimitotic modes of action of substances which belong to pharmacologically diverse groups leads, in addition to the increase of our knowledge in the field of cell division, possibly to a new approach to the possibilities of influencing tumors therapeutically.

Brèves communications - Kurze Mitteilungen
Brevi comunicazioni - Brief reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Mittlere Trefferzahlen und geometrische Wahrscheinlichkeiten

Wie die Verfasser an anderer Stelle ausführlicher darlegen und beweisen werden, gilt die folgende *Mittelwertaussage:*

Ein einfach zusammenhängender Bereich G vom Flächeninhalt F und der Randlänge L werde in der Ebene eines Systems $\{G_\nu\}$ von einfach zusammenhängenden Bereichen G_ν ($\nu = 1, 2, 3, \ldots$) gleichmäßig beschränkter Durchmesser bewegt. In jeder Lage von G werde die totale Zahl S der verschiedenen zusammenhängenden Teile (Komponenten), aus welchen die nicht leeren Durchschnitte GG_ν ($\nu = 1, 2, 3, \ldots$) bestehen, festgestellt. Genügt das Bereichsystem den Voraussetzungen, die durch die Existenzforderung der drei unten folgenden Grenzwerte gegeben sind, so existiert auch der in passender Weise als Integralmittel definierte, über alle ebenen Bewegungen von G erstreckte Mittelwert von S, und diese mittlere Stückzahl ist gegeben durch die Formel

$$S = D_0 \left(F + \bar{F} + \frac{L\bar{L}}{2\pi}\right). \qquad (1)$$

Hier bedeuten D_0 die Anzahldichte (Bereichanzahl pro Flächeneinheit) und $\bar{F}$ bzw. $\bar{L}$ den mittleren Flächeninhalt, bzw. die mittlere Randlänge der Bereiche des Systems. Diese drei Werte sind durch die als existierend vorausgesetzten Grenzwerte

$$D_0 = \lim_{R\to\infty} \frac{N(R)}{\pi R^2}\,;\ \bar{F} = \lim_{R\to\infty} \frac{\overset{R}{\Sigma} F_\nu}{N(R)}\,;\ \bar{L} = \lim_{R\to\infty} \frac{\overset{R}{\Sigma} L_\nu}{N(R)}\,. \qquad (2)$$

definiert, wobei $N(R)$ die Anzahl der Bereiche des Systems $\{G_\nu\}$ bezeichnet, die ganz im Kreise vom Radius R um den Ursprung der Ebene liegen und wo das Symbol $\overset{R}{\Sigma}$ eine Summation bedeutet, die sich nur über die bei der Bestimmung von $N(R)$ mitgezählten Bereiche zu erstrecken hat.

In dieser Note betrachten wir einige Spezialfälle obiger Mittelwertsformel, durch welche wir auf die vielgestaltigen Anwendungsmöglichkeiten hinweisen wollen. Solche ergeben sich häufig bei der Bearbeitung technischer und naturwissenschaftlicher Probleme, wenn Fragestellungen bezüglich geometrischer Mittelwerte, Erwartungswerte, geometrischer Wahrscheinlichkeiten usw. auftreten.

1. *Bereich im Punktsystem.* In einem Punktsystem der Punktdichte D wird ein beliebiger Bereich G vom Flächeninhalt F bewegt. Der Mittelwert $\bar{N}$ der von G bedeckten Punkte ist dann gegeben durch

$$\bar{N} = DF\,. \qquad (3)$$

Führen wir den Beweis in diesem Sonderfall direkt aus, so erkennen wir, daß man auf die Voraussetzung

des einfachen Zusammenhangs von G verzichten kann, und daß die gleiche Mittelwertsformel auch dann gilt, wenn wir G nicht allen Bewegungen, sondern nur den Translationen unterwerfen. Als Korollar zu (3) ergibt sich noch eine etwas allgemeinere Fassung eines sich auf

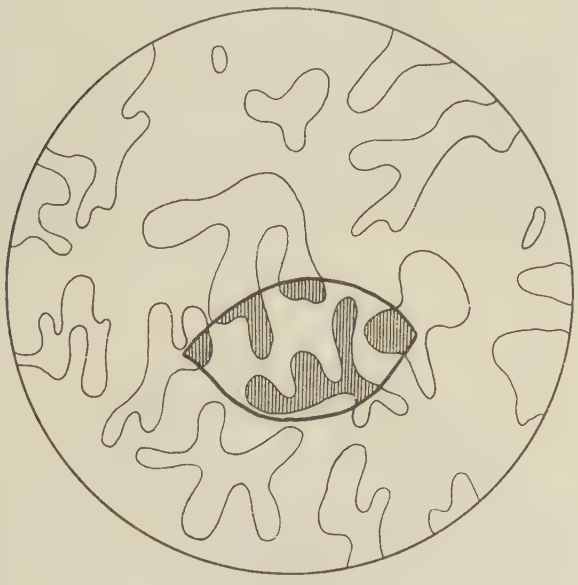


Fig. 1.

ein Punktgitter beziehenden Theorems von H. F. Blichfeldt[1] für den Fall der Ebene, wonach sich der Bereich G stets so verschieben läßt, daß die Anzahl der bedeckten Punkte des Systems (Gitters) nicht geringer als DF ist. (Vgl. hierzu Fig. 2.)

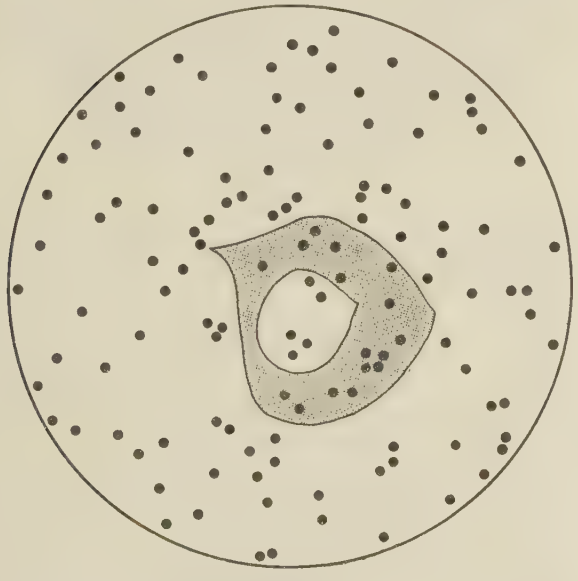


Fig. 2.

2. *Eibereich im Eibereichsystem.* Ein Eibereich G der Fläche F und der Randlänge L werde in einem System kongruenter Eibereiche G_0 der Anzahldichte D bewegt. Der Mittelwert $\overline{N}$ der Trefferzahl von G, d.h. der Anzahl der verschiedenen Eibereiche des Systems, die von G getroffen werden, ist sodann

$$\overline{N} = D\left(F + F_0 + \frac{LL_0}{2\pi}\right). \tag{4}$$

(Vgl. hierzu Fig. 3.)

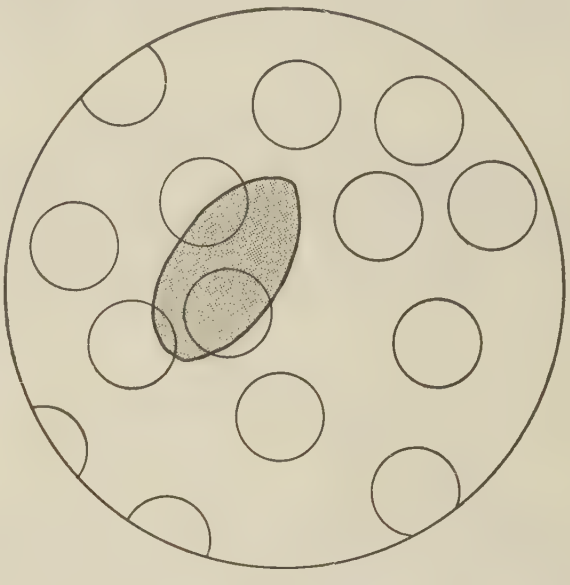


Fig. 3.

3. *Nadel im Nadelsystem.* Eine Nadel I (Strecke) der Länge l bewege sich in einem Nadelsystem der Nadeldichte D. Die Nadeln des Systems sollen alle die Länge l_0 aufweisen. Der Mittelwert $\overline{S}$ der Schnittpunktszahl der Nadel I im Nadelsystem ist gegeben durch

$$\overline{S} = \frac{2\,Dll_0}{\pi}. \tag{5}$$

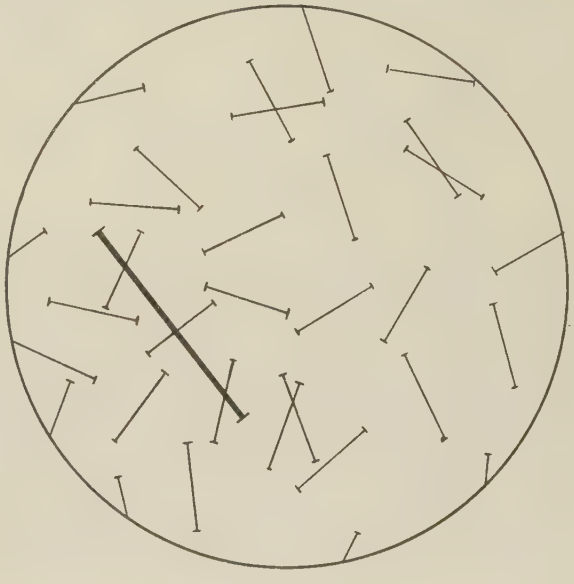


Fig. 4.

(Vgl. Fig. 4.) Es ist bei der Verifikation der Formel (5) auf Grund unserer allgemeinen Mittelwertsformel darauf zu achten, daß man $L = 2l$ und $L_0 = 2l_0$ zu setzen hat.

[1] H. F. Blichfeldt, "A new principle in the geometry of numbers, with some applications". Trans. Am. math. Soc. *15*, 227 (1914).

Es soll noch darauf hingewiesen werden, daß man beispielsweise ein Gitter paralleler Geraden mit dem Elementarabstand 1 als ein System von Nadeln der Länge $l_0 = 1$ mit der Nadeldichte $D = 1$ auffassen kann. (Vgl. hierzu noch Fig. 4a.) — Bezeichnet nun W_ν die Wahrscheinlichkeit, daß eine Nadel der Länge l in diesem Geradengitter genau ν Gittergeraden schneidet, so hat man offenbar

$$\bar{S} = \sum_0^\infty \nu W_\nu = \frac{2l}{\pi} . \tag{6}$$

Ist insbesondere $l \leqq 1$, so kann für $W_\nu > 0$ nur $\nu = 0$ oder 1 in Betracht fallen. So ergibt sich die Lösung des klassischen Buffonschen Nadelproblems, wonach

$$W_1 = \frac{2l}{\pi}, \qquad W_0 = 1 - \frac{2l}{\pi} \tag{7}$$

ist.

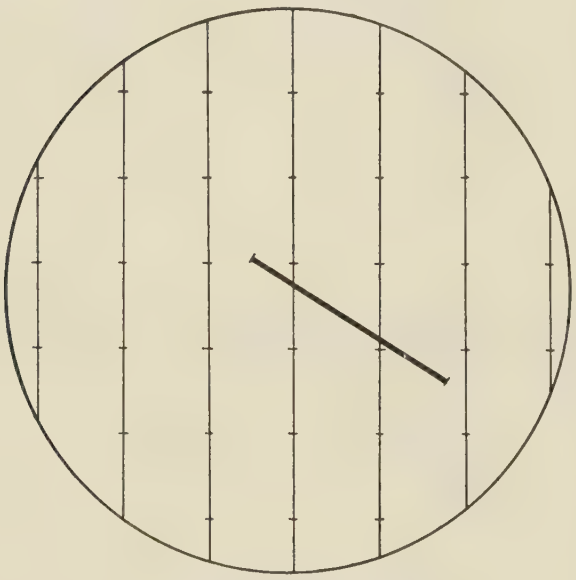


Fig. 4a.

4. *Überdeckung eines Bereichs.* Eine Anwendung der Mittelwertsformel ganz anderer Art wird durch die folgende Schlußweise ermöglicht: Es bezeichne G_0 einen einfach zusammenhängenden Bereich vom Flächeninhalt F_0 und der Randlänge L_0, der die Eigenschaft aufweist, daß die ganze Ebene schlicht und lückenlos mit kongruenten Exemplaren ausgepflastert werden kann. Dies trifft bekanntlich für beliebige Dreiecke und Vierecke positiven Flächeninhalts zu. (Vgl. hierzu Fig. 5.) Solche Auspflasterungen sind ferner möglich beim Hexagon, insbesondere beim regulären Sechseck und bei vielen zum Teil unregelmäßig gebauten Figuren.

Diese zur Auspflasterung notwendigen Bereiche bilden ein Bereichsystem der Anzahldichte

$$D = \frac{1}{F_0} .$$

Betrachten wir nunmehr einen beliebigen einfach zusammenhängenden Bereich G vom Flächeninhalt F und der Randlänge L, so ist der Mittelwert $\bar{S}$ der Stückzahl S von G im System gegeben durch

$$\bar{S} = 1 + \frac{F}{F_0} + \frac{L L_0}{2\pi F_0} . \tag{8}$$

Da nun die Stückzahl S nicht kleiner sein kann als die Anzahl der verschiedenen Bereiche G_0 des Pflastersystems, die von G getroffen werden, läßt sich doch schließen, daß

$$\left[1 + \frac{F}{F_0} + \frac{L L_0}{2\pi F_0} \right] \tag{9}$$

Bereiche G_0 genügen werden, um bei passender Anordnung den Bereich G vollständig zu überdecken. — Die Spezialisierung auf reguläre Dreiecke, Vierecke und Sechsecke, wobei wir im letzten Falle auch die den Sechsecken umschriebenen Kreise ins Auge fassen wollen, liefert die folgenden speziellen Überdeckungsformeln, die von H. Hadwiger[1] z.T. schon vor einigen Jahren auf ähnliche Weise gewonnen wurden. Es genügen stets

$$\left[1 + F + \frac{\sqrt[4]{27}\, L}{\pi} \right] \tag{10}$$

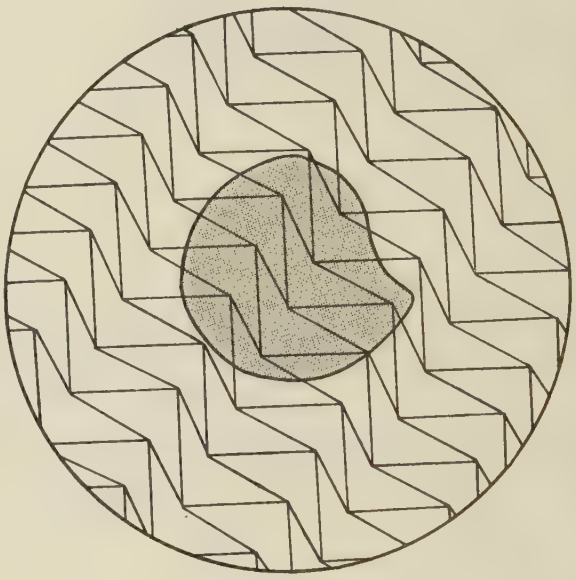


Fig. 5.

reguläre Dreiecke vom Inhalt 1, ferner auch

$$\left[1 + F + \frac{2L}{\pi} \right] \tag{11}$$

Einheitsquadrate, und endlich auch

$$\left[1 + \frac{2\pi F}{3\sqrt{3}} + \frac{2L}{3\sqrt{\pi}} \right] \tag{12}$$

Kreise vom Inhalt 1, um einen einfach zusammenhängenden Bereich der Fläche F und Umfang L zu überdecken. Betreffend die letztere Formel vgl. auch R. Kershner[2].

5. *Schnittpunkte mit Kurven gegebener Längendichte.* Wir betrachten nun eine «unendlich lange» Kurve H mit der Eigenschaft, daß eine Zerstückelung in unendlich

[1] H. Hadwiger, «Überdeckung ebener Bereiche durch Kreise und Quadrate», Commentarii Math. Helv. *13*, 195 (1940/41).

[2] R. Kershner, "The number of circles covering a set". Am. J. Math. *61*, 665 (1939).

viele Teilstücke der Länge l ein Kurvenstücksystem der Anzahldichte D liefert. Diese Dichte D kann in diesem Fall als Länge der Kurve H pro Flächeneinheit oder also als Längendichte interpretiert werden. (Vgl. hierzu Fig. 6.)

Der Mittelwert oder Erwartungswert der Schnittpunktszahl, die sich bei einem Kurvenstück I der Länge l mit der Kurve H ergeben wird, ist dann

$$\bar{S} = \frac{2\,D\,l}{\pi}\,, \tag{13}$$

Ist l^*_R die totale Länge derjenigen Kurventeile einer zweiten «unendlich langen» Kurve H^* der Längendichte D^*, die innerhalb des Kreises $K(R)$ gelegen sind, so ist im Hinblick auf die Definition der Längendichte (als Anzahldichte wie oben erörtert)

$$l^*_R = \pi R^2 D^* + 0\,(R^2).$$

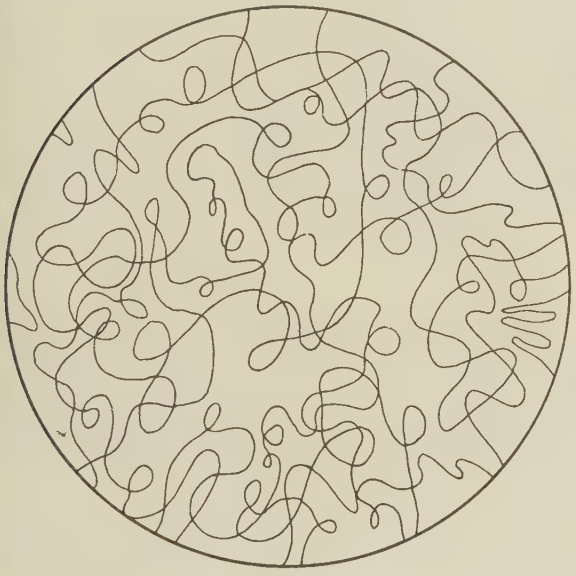


Fig. 6.

Also gilt für den Erwartungswert S_R der Schnittpunktszahl von mit H innerhalb $K(R)$ nach (13)

$$\bar{S}_R = \pi R^2 \left(\frac{2DD^*}{\pi}\right) + 0\,(R^2).$$

Nun führen wir die Dichte

$$\lim_{R\to\infty} \frac{\bar{S}_R}{\pi R^2} = \vartheta\,(S)$$

der zu erwartenden Schnittpunkte zwischen H und H^* ein, und erhalten demnach die Dichterelation

$$\vartheta\,(S) = \frac{2\,DD^*}{\pi}\,. \tag{14}$$

Bezeichnet ferner noch $\vartheta(\bar{S})$ die Dichte der zu erwartenden Selbstschnittpunkte einer Kurve der Längendichte D, so führt eine naheliegende Überlegung noch zur Formel

$$\vartheta\,(\bar{S}) = \frac{2\,D^2}{\pi}\,. \tag{15}$$

A. Fejes Tóth und H. Hadwiger.

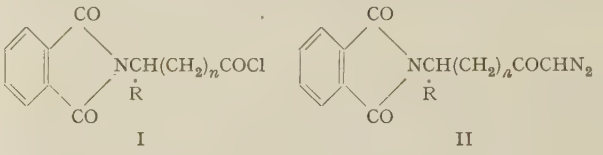
Budapest und Bern, den 30. Juli 1947.

Summary

The autors discuss various applications of a general formula for a mean value, which is based on the mean number of meetings of a plane region with a plane system of regions. The formulæ obtained can be applied in the treatment of suitable scientific and technical problems where such mean values and geometrical probabilities occur.

Über α-Diazo-ketone aus Phthalimido-carbonsäurechloriden

Während bei der Einwirkung von Diazomethan auf Acylamino-säurechloride (z.B. Hippursäurechlorid) keine α-Diazo-ketone entstehen[1], geben die leicht zugänglichen Phthalimido-säurechloride[2] Ia-f in guter Ausbeute die entsprechenden Phthalimido-α-diazo-ketone IIa-f.



Die Phthalimido-α-diazo-ketone stellen ein interessantes Ausgangsmaterial für weitere Synthesen dar, indem man mit ihnen die mannigfaltigen bekannten Reaktionen der α-Diazo-ketone[3] durchführen kann. Wie am Beispiel des α-Phthalimido-α-diazo-acetons I gezeigt werden konnte, lassen sich daraus nach bekannten Methoden Phthalimido-α-acetoxy-ketone, Phthalimido-α-oxy-ketone oder Phthalimido-α-halogen-ketone herstellen. Durch Umsetzen mit Silberoxyd ließ sich das α'-Phthalimido-α-diazo-aceton in das Phthalyl-β-alanin überführen.

	R	n	II Smp.
a	H	0	168°
b	CH^3	0	111°
c	H	1	122°
d	C^6H^5	0	134°
e	$C^6H^5CH^2$	0	111°
f	C^6H^5	1	114°

Die Blockierung der Aminogruppe in Aminosäuren mit einem Phthalylrest ermöglicht demnach die bequeme Herstellung von bisher schwer zugänglichen Aminoketolen, Aminoglykolen usw. sowie die Herstellung von β-Aminosäuren und α-Aminosäuren.

K. Balenović

Chemisches Institut der Universität Zagreb (Jugoslawien), den 20. Juni 1947.

Summary

Phthalimido-acylchlorides, treated with diazo-methane, yield phthalimido-α-diazo-ketones which are interesting as intermediates for further syntheses.

[1] P. Karrer und G. Bussmann, Helv. chim. Acta *24*, 645 (1941).
[2] Vgl. E. Drechsel, J. prakt. Chem. [2] *27*, 418 (1883). – L. Reise, Liebigs Ann. *242*, 1 (1887). – S. Gabriel, Ber. Dtsch. chem. Ges. *40*, 2647 (1907).
[3] Vgl. B. Eistert, Neuere Methoden der präparativen Organischen Chemie, S. 359ff., Berlin 1943.

Über das Absorptionsspektrum des Thiophendampfes im Quarzultraviolett bei Zimmertemperatur

Das Absorptionsspektrum des Thiophendampfes besteht aus zwei Bandengebieten, die gut voneinander trennbar sind. Der erste Bandenzug, der sich von 2600 bis 2200 Å erstreckt, enthält zahlreiche ziemlich scharfe Banden mit einer mittleren Halbwertsbreite von $\div 70$ cm^{-1}; im kurzwelligeren Teil dieses Gebietes wiederholen sich einige charakteristische Gruppen von je drei Banden. Das zweite Absorptionsgebiet reicht von 2200 Å bis an die Grenze des Spektrographen (Zeiß Chemiker III), d. h. bis 2000 Å, und besteht aus wenigen sehr diffusen Banden mit einer mittleren Halbwertsbreite von $\div 100$ cm^{-1}. Den Banden dieses Gebietes ist ein Kontinuum überlagert, das sich zum Teil auch nach dem langwelligeren Gebiet erstreckt.

Die versuchsweise Zuordnung der Banden, die den mit Elektronensprüngen gekoppelten Schwingungen zuzuschreiben sind, ergab, daß im ganzen Spektrum mindestens zwei, vielleicht drei Elektronensprünge auftreten.

Der erste Elektronensprung $A \rightarrow B$ [1] ist ein nur teilweise verbotener Elektronensprung, der zu einem ziemlich stabilen angeregten Zustand des Thiophenmoleküls führt. Die diesem Elektronensprung zugeordneten Banden befinden sich im ersten Absorptionsgebiet (2600 bis 2000 Å). Die Frequenzen der mit dem Elektronensprung gekoppelten Schwingungen sind in Tabelle I mit dem zugehörigen Symmetriecharakter zusammengefaßt.

Tabelle I

Raman	UR	UV		Type
		G.Z.	A.Z.	
606	605	606	434 ?	t.s.
832	836	832	709	t.s.
1031	1035	1031	965 ?	t.s.
1079	1077	1079	965 ?	t.s.
—	1252	1252	—	n.t.s.
1357	—	1357	1128	t.s.
1405	1405	1405	1193	t.s.

G.Z. = Grundzustand
A.Z. = Angeregter Zustand
t.s. = totalsymmetrisch
n.t.s. = nicht totalsymmetrisch
434 ? = nicht mit Sicherheit nachgewiesen
965 ? = nicht mit Sicherheit der 1031 oder der 1079 Grundschwingung zugeschrieben; die 965-Frequenz ist aber mit Sicherheit anwesend

Tabelle II

Raman	U R	U V		Type
		G.Z.	A.Z.	
606	605	606	535	t.s.
832	836	832	—	t.s.
—	—	—	976	t.s. ?
—	1252	1252	—	n.t.s.
1405	1405	1405	1219	t.s.

Abkürzungen wie bei Tabelle I.

[1] A bedeutet den Grundzustand, B, B' und C die in der Reihe höheren angeregten Zustände.

Die nachgewiesenen Frequenzen rechtfertigen die Deutung des Elektronensprunges als nur teilweise verboten, da auch eine nichttotalsymmetrische Schwingung darin enthalten ist.

Dem, vermutlich auch vorhandenen, zweiten Elektronensprung $A \rightarrow B'$ lassen sich einige Banden desselben Absorptionsgebietes zuordnen. Die Frequenzen der damit gekoppelten Schwingungen sind in der Tabelle II zusammengefaßt und zeigen, daß der B'-Zustand dem B-Zustand ähnlich ist.

Die letzten Banden im Gebiet 2200–2000 Å, die ein grundsätzlich anderes Aussehen haben als die Banden des ersteren Absorptionsgebietes, gehören einem weiteren Elektronensprung $A \rightarrow C$ an, dessen Endzustand den Endzuständen der Elektronensprünge, die die Absorptionsspektren der anderen fünfatomigen heterozyklischen Moleküle Pyrrol und Furan verursachen, analog ist. Die mit diesem Elektronensprung gekoppelten Schwingungen sind nur die 606- für den Grundzustand und die 904- und 1100-cm^{-1}-Schwingungen für den angeregten Zustand, die wahrscheinlich den 965- und 1193-cm^{-1}-Frequenzen des B-Zustandes entsprechen. Der Endzustand dieses Elektronensprunges sollte nach den spektroskopischen Befunden weniger stabil sein, wofür auch das überlagerte Kontinuum spricht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung werden demnächst ausführlich in den Akten des XI. Internationalen Kongresses für reine und angewandte Chemie erscheinen.

G. Milazzo

Istituto Superiore di Sanità, Roma, 16 giugno 1947.

Summary

The absorption spectrum of thiophene has been photographed with a great dispersion so as to make it possible to attempt with good chances the vibrational analysis of the measured bands. This study has led to the result that the total of the bands observed between 2600 and 2000 Å is to be attributed to two electronic transitions at least, perhaps to three.

The first electronic transition has a final level B, existence of which seems characteristic for substances of an aromatic nature, even heterocyclic ones. The vibrations coupled with this electronic transition are all of the total—symmetrical type, excepting one, for which the electronic transition would thereby be only partially forbidden.

In the same spectral region another electronic transition is not improbable, of which the final state would be an electronic level B' of a similar type of level B.

The bands heated in the outermost portion of the spectrum, on the contrary, are attributed to an electronic transition, of which the final level C is common, both in existence and characteristics, to the other penta-atomic heterocyclic molecules.

Le degré de polymérisation de l'amylose, de l'amylopectine et du glycogène

En 1925, Sumner[1] décrivit une méthode colorimétrique de dosage du glucose (réduction de l'acide dinitrosalicylique en milieu alcalin à chaud). Le produit brun formé lors de la réaction est dosé au photomètre. G. Noelting[2] a adapté cette méthode au dosage du

[1] J. B. Sumner, J. biol. Chem. *62*, 287 (1925).
[2] G. Noelting, Thèse, Genève 1947.

maltose et au dosage de l'activité de différentes amylases.

Nous trouvons que, légèrement modifiée, cette méthode extrêmement sensible et très précise, peut servir à déterminer les poids moléculaires de polysaccharides en dosant les groupes aldéhydiques libres. Il est évident que la méthode ne s'applique qu'aux polysaccharides contenant un seul groupe réducteur par molécule; elle ne peut donc pas être employée dans le cas de polysaccharides oxydés, p. ex. de l'«oxycelluiose».

Nous avons étalonné la méthode avec le maltose et l'avons vérifiée avec plusieurs préparations d'amyloses de poids moléculaire connu[1] (amylose IV dont le poids moléculaire avait été déterminé par des mesures de la pression osmotique de son acétate, amyloses I et III, dont les poids moléculaires avaient été déterminés par comparaison de leur viscosité avec celle de IV). Voici nos résultats:

Substance	Poids moléculaire		Degré de polymérisation trouvé
	connu	trouvé	
Amylose de maïs fraction I	13000	13000	80
Amylose de maïs fraction III	26000	24000	150
Amylose de maïs fraction IV	35000	33000	200
Amylose de maïs selon Schoch[2]		72000	450
Amylose de maïs, fraction supérieure		340000	2100
Amylose de pomme de terre fraction supérieure		110000	700
Amylopectine de maïs (1)		43000	270
Amylopectine de maïs (2)		45000	280
Glycogène de foie total.		290000	1800
Glycogène électrodécanté, fraction soluble (10%)		95000	600
Glycogène électrodécanté, fraction déposée (40%)		320000	2000

Le degré de polymérisation de l'amylose de maïs s'étend de 80 à 2000. Celui de l'amylose de l'amidon de pommes de terre s'étend par contre de 80 à 700. Il y a donc dans l'amidon de maïs des fractions d'amylose de poids moléculaire plus élevé que dans l'amidon de pommes de terre. C'est la présence de ces fractions qui fait qu'un empois d'amidon de maïs se solidifie beaucoup plus facilement qu'un empois d'amidon de pommes de terre. Kurt H. Meyer, G. Noelting et P. Bernfeld

Laboratoires de chimie inorganique et organique, Université de Genève, le 5 août 1947.

Summary

A colorimetric method based on the reducing power of the aldehydic end group has been developed in order to determine the M. W. of polysaccharides. It has been found that corn amylose contains chain molecules of much higher degree of polymerization than potato amylose.

[1] K. H. Meyer, P. Bernfeld et E. Wolff, Helv. chim. Acta *23*, 854 (1940).
[2] Th. J. Schoch, J. Am. chem. Soc. *64*, 2957 (1942).

Mechanismus der Reaktion von Invertseifen mit isolierten Zellen

Zwei Mechanismen kommen vor allem für die Wirkung eines Pharmakons an der Zelle in Betracht,

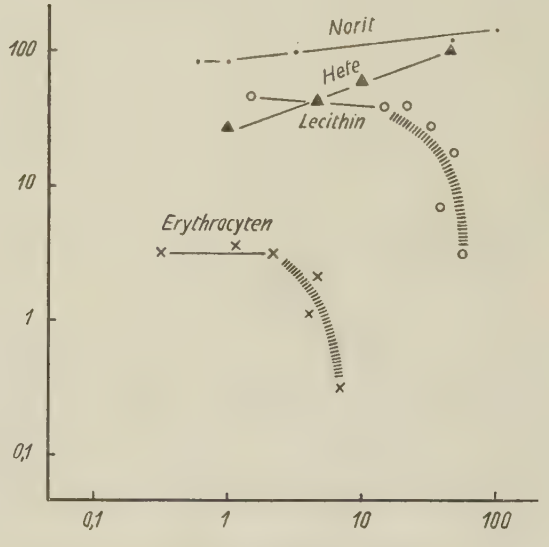
1. die Adsorption oder ähnliche physikalisch-chemische Reaktionen,
2. chemische Reaktionen mit spezifischen Bestandteilen der Zelle.

Die bakterizide Wirkung der Invertseifen wird nach Baker, Harrison und Miller[1] durch Phosphorlipoide gehemmt. Es gibt aber bisher keine Unterlagen, ob der Angriffspunkt der Invertseifen an den Zellen ebenfalls eine solche Invertseife-Phosphorlipoid-Reaktion darstellt. Es wurde aus diesem Grunde versucht, die Reaktionsgleichgewichte Invertseife-Phosphorlipoid und Invertseife-Zelle etwas genauer festzulegen.

Bereits Baker hat beschrieben, daß die Hemmung der Invertseifenwirkung durch das Phosphorlipoid Lecithin bei etwa einem molaren Verhältnis von 1:3 bis 1:10 eintritt.

Die genaue Feststellung des Reaktionsverlaufes der Invertseife Phenoxy-äthyl-dimethyl-dodecyl-ammoniumbromid mit sauerstofffreiem, Merckschen Eierlecithin zeigt, daß die völlige Inhibierungsreaktion zwischen einem molaren Verhältnis Invertseife-Lecithin 1:2 bis 2:1 statthat.

Die in der Figur dargestellten Reaktionsgleichgewichte wurden dadurch bestimmt, daß einerseits die durch Kohle, Lecithin oder durch die Zellen aus einer bekannten Invertseifenkonzentration aufgenommene Menge Invertseife und anderseits die Konzentration an Invertseife nach dieser Aufnahme ermittelt wurden. Eine genaue Beschreibung der Methode erfolgt demnächst[2].



Ordinate: mg Invertseife aufgenommen durch Norit, Hefe, Lecithin und Erythrozyten.
Abszisse: mg % Invertseife nach der Aufnahme.
ıılıılıılıılıı: Lösung der Lecithinsuspension resp. Hämolyse.

Bei der Aufnahme der Invertseife durch das Kohlepräparat Norit handelt es sich um eine physikalisch-chemische Adsorption, die als parabolische Funktion in bilogarithmischer Darstellung eine Gerade ergibt.

[1] Z. Baker, R. W. Harrison und B. F. Miller, J. exp. Med. *74*, 621 (1941).
[2] G. E. Beck, Inaugural-Diss., Basel 1947.

Der Kurvenverlauf für das Reaktionsgleichgewicht Invertseife-Lecithin zeigt, daß es sich hier um keine Adsorptionsreaktion, sondern um eine andersartige wohl chemische Reaktion handeln muß.

Als erstes Beispiel der Reaktion der Invertseife mit Zellen wurden die Erythrozyten gewählt, von denen anzunehmen ist, daß in ihren Oberflächen reichlich Lipoide vorhanden sind.

Die Analyse des Reaktionsgleichgewichtes ergibt einen formal völlig gleichen Kurvenverlauf bei den Erythrozyten wie beim Lecithin; die Kurven sind nur parallel verschoben wegen der unterschiedlichen „Konzentration" der beiden Objekte. Es läßt sich somit zeigen, daß die Invertseifenreaktion an den Erythrozyten mit großer Wahrscheinlichkeit auf einer Reaktion mit deren Lipoiden beruht.

Als Ausdruck dieser Reaktion erfolgt die Hämolyse, die beim steilen Abfall der Kurve beginnt. Ihr entspricht im Lecithinversuch ein Lösen der Lecithinsuspension durch die Invertseife zu einer klaren Lösung.

Als weiteres Beispiel der Invertseifenwirkung auf Zellen wurde die Reaktion mit Hefezellen geprüft.

Das Reaktionsgleichgewicht mehrerer Konzentrationsintervalle ergibt eine Kurve, die einer reinen Adsorptionsisotherme entspricht. Mit Hilfe der Bestimmung der Oberflächenspannungsveränderung der nicht adsorbierten Lösung läßt sich, wie später berichtet wird (Beck[1]), eine gewisse Abweichung der Reaktionsgleichgewichte von der reinen Adsorption nachweisen. Diese Anhaltspunkte genügen jedoch noch nicht, um zu beweisen, daß neben der Adsorption noch andere spezifische Reaktionen zwischen der Invertseife und den Hefezellen stattfinden.

Es ergibt sich, daß es mit dieser Versuchsanordnung gelingt, eine spezifische Reaktion der Invertseife mit einem bestimmten Bestandteil der Zelle in Ausnahmefällen – Erythrozyten – nachzuweisen, und diese Reaktion als Ursache der Wirkung zu bezeichnen. In anderen Fällen treten Adsorptionsvorgänge in den Vordergrund, die wohl für den Wirkungsverlauf bedeutungsvoll sind, die aber nicht erkennen lassen, ob sie den eigentlichen Wirkungsvorgang darstellen oder ob sich neben der Adsorption noch andere spezifische Angriffspunkte verbergen.

G. E. Beck und R. Meier

Pharmakologische Anstalt der Universität Basel, den 11. Juli 1947.

Summary

Reaction equilibria were established between an invert soap on the one side and carbon, lecithin, erythrocytes and yeast cells on the other side. From the parallelism of the invert soap–lecithin and the invert soap–erythrocytes curves a specific reaction of the invert soap with the lipoids of the erythrocytes may be concluded, whereas the invert soap–yeast cells curves yield a pure adsorption isotherm corresponding to the invert soap-carbon curve.

[1] G. E. Beck, Inaugural-Diss., Basel 1947.

Accessibilité, solubilité et association, *in situ*, de la myosine

Nous avons montré, ici-même[1], que la myosine de Weber-Edsall, préparée à partir de muscles de Lapin selon la méthode de Greenstein et Edsall[2], révèle, à l'électrophorèse, trois composantes que nous avons dénommées myosines α, β et γ, et que la stimulation du muscle conduit à l'obtention d'échantillons de myosine *dépourvus* de la composante γ et *très pauvres en myosine* α *par rapport à la quantité de myosine* β.

L'un de mes collaborateurs, J. Jacob, utilisant des extraits totaux de muscles de Lapin, n'ayant subi aucun autre traitement que la dialyse – l'extraction et la dialyse étant effectuées avec des solutions de force ionique moyenne (μ: 0,35) – a observé que l'électrophorèse permet d'y distinguer la présence très nette des myosines α et β (la composante γ, peu abondante, ne se distingue pas avec certitude dans ces extraits totaux). Les extraits de muscles stimulés, traités dans les mêmes conditions, sont caractérisés par l'absence complète de la myosine α *et par une très importante diminution de la composante* β *par rapport au taux protidique total de ces extraits*[1].

L'ensemble de ces recherches conduisait ainsi à penser *que les trois constituants de la myosine* subissent, dans la fatigue, des modifications qui ne sont pas quantitativement équivalentes.

La note que voici apporte une contribution supplémentaire à l'étude du comportement de la myosine β.

Seuls les muscles de la jambe du Lapin ont été utilisés, leur stimulation étant fort aisée par faradisation du nerf sciatique, dégagé au niveau de la hanche. Les muscles sont ou bien hâchés au moulin genre Latapie, ou bien congelés puis coupés au moyen d'un microtome à grande surface coupante, en tranches d'environ 0,04 mm d'épaisseur. Les extraits sont préparés, à 0° C, en agitant la pulpe, avec 3 volumes de solution d'extraction (H_2O ou solutions salines de forces ioniques diverses). Le temps d'extraction ne dépasse pas 20 minutes, de façon à éviter l'apparition de myosine α, qui correspond probablement[2] à l'actomyosine de Banga et Szent-Györgyi[3]. Après centrifugation, les extraits sont dialysés, pendant 24 heures, contre une solution de μ 0,50 et de p_H 6,85 (NaCl: 0,4 m; Na_2HPO_4: 0,029 m; NaH_2PO_4: 0,013 m). Les extraits dialysés sont centrifugés et l'N protidique est estimé au micro-Kjeldahl, après cinq heures de digestion.

1° Quel que soit le traitement qu'ait subi le muscle avant l'extraction (muscle refroidi brusquement dans l'eau glacée avant le hâchage; muscle refroidi lentement par un séjour d'une heure dans la chambre froide; muscles non refroidis; muscles refroidis lentement puis congelés à −15° C et coupés au microtome; muscles normaux; muscles stimulés), les extraits préparés avec de l'eau[4] donnent toujours les mêmes valeurs comprises entre 120 à 135 mg d'N protidique pour 100 cm³ d'extrait. On voit: a) que les protéines solubles dans l'eau ($\mu \leqq 0{,}05$) sont aisément accessibles et b) ne subissent pas de modifications quantitatives au cours du travail musculaire. Ce dernier point est conforme aux études faites par Kamp[5].

2° Il en est tout autrement, si les extraits sont préparés avec des solutions de force ionique μ: 0,50[6] (KCl 0,50 m + $NaHCO_3$ 0,03 m; p_H: 8,57). La pulpe fournie par le microtome est beaucoup plus riche en protéines que celle fournie par le moulin à viande:

[1] M. Dubuisson, Exper. *2*, 258 (1946).

[2] J. P. Greenstein et J. T. Edsall, J. biol. Chem. *123*, 397 (1940).

[1] J. Jacob, Exper. *3*, 241 (1947).

[2] M. Dubuisson, sous presse dans: Exposés annuels de Bioch. méd., sér. IX, Paris 1947.

[3] I. Banga et A. Szent-Györgyi, Stud. Inst. med. Chem. Univ. Szeged, *1*, 5 (1941/42).

[4] 1 volume de muscle, dont la force ionique est ∼0,25 (M. Dubuisson, Arch. int. Physiol. *52*, 439 [1942]) + 3 vol. H_2O distillée; force ionique finale: μ: 0,05 – 0,06.

[5] F. Kamp, Bioch. Z., *307*, 226 (1941).

[6] Force ionique finale: 0,44.

450 mg% au lieu de 370 mg%. Le premier chiffre est aussi toujours plus constant que le second. Il en résulte que les protéines solubles entre μ 0,06 et μ 0,44 doivent appartenir, en tout ou en partie, à des structures spatialement peu accessibles aux solutions salines ou au dehors desquelles ces protéines diffusent difficilement.

Que le muscle soit hâché au moulin ou débité au microtome, on extrait toujours moins de protéines d'un muscle stimulé que d'un muscle normal: 325 contre 370, dans le premier cas; 345 contre 450 mg% dans le second. Les modifications apportées par la stimulation ne sont pas dues à des différences d'accessibilité entre structures de muscles normaux et stimulés, car la pulpe de muscles stimulés, hâchée ou coupée au microtome, fournit approximativement les mêmes valeurs (entre 325 et 345 mg %d'N). Donc la stimulation apporte des changements de solubilité des protéines faisant partie de structures spatialement peu accessibles, indépendamment de ces difficultés d'accessibilité spatiale.

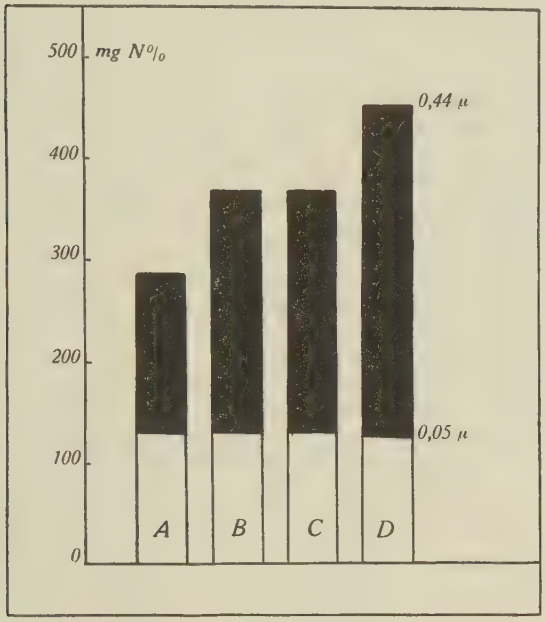


Fig. 1. *A* muscles brusquement plongés dans l'eau glacée, avant le hâchage au moulin à viande. *B* muscles non refroidis avant le hâchage. *C* muscles conservés 60 minutes dans la chambre froide, avant le hâchage. *D* muscles conservés 60 minutes dans la chambre froide, puis congelés et coupés au microtome.

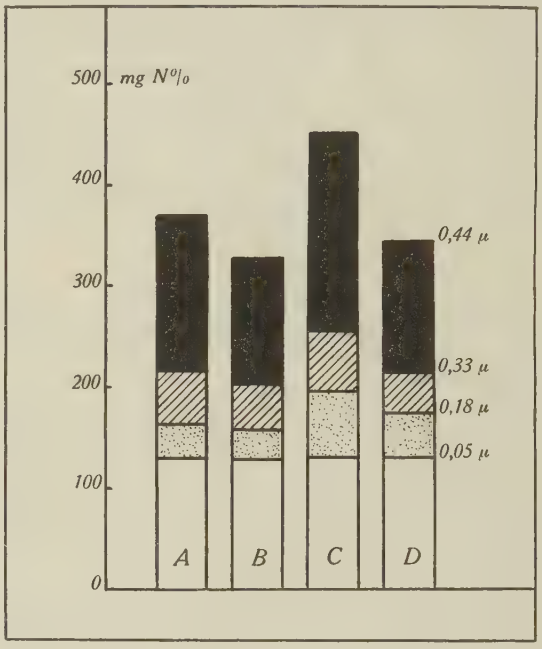


Fig. 2. *A* et *B* muscles hâchés; *A* m. au repos; *B* m. stimulés. *C* et *D* muscles coupés au microtome; *C* m. au repos; *D* m. stimulés.

Les muscles brusquement refroidis dans l'eau glacée se comportent, à de point de vue, comme des muscles stimulés. Cette méthode de «glaçage», souvent utilisée[1] est donc à rejeter complètement lorsqu'il s'agit d'étudier la biochimie des muscles normaux.

3⁰ L'utilisation de solutions d'extraction de forces ioniques intermédiaires: 0,35 (NaCl: 0,25 m; Na_2HPO_4: 0,029 m; NaH_2PO_4: 0,013 m; p_H: 6,75) et 0,15[2] (NaCl: 0,05 m; Na_2HPO_4: 0,029 m; NaH_2PO_4: 0,013 m; p_H: 7,04), conduit aux mêmes résultats qualitatifs: a) les extraits de muscles coupés au microtome sont toujours plus riches que les extraits de muscles hâchés et b) les extraits de muscles stimulés sont toujours plus pauvres que les extraits de muscles normaux.

4⁰ L'étude électrophorétique des divers extraits de muscles normaux et stimulés conduit à constater que les extraits de μ 0,06, 0,18, 0,33 et 0,44 ne diffèrent entre eux que par la présence de proportions différentes de myosine β. La myosine α en est pratiquement absente (à cause de la courte durée des extractions) et la myosine γ n'est pas visible avec certitude (à cause de la faible concentration de cette protéine dans les extraits totaux). Les modifications d'accessibilité spatiale et de solubilité que nous avons constatées dans les expériences ci-dessus portent donc exclusivement sur cette composante β. Nous devons en conclure a) qu'elle se trouve rassemblée dans des structures difficilement accessibles, b) que dans des conditions d'accessibilité identiques, son passage en solution est fonction de la force ionique des solutions d'extraction et moindre dans les muscles stimulés que dans les muscles normaux, ce qui confirme les observations antérieures de Jacob.

Cependant, la myosine β isolée par fractionnement de la myosine de Weber-Edsall par le sulfate d'ammonium[1] est très soluble à μ: 0,25. Pour cette valeur, l'extraction de la myosine β du muscle devrait être complète. Or, elle croît encore aux forces ioniques supérieures. De plus, le gradient électrophorétique de la myosine β isolée[1] se révèle beaucoup plus homogène que celui de la myosine β des extraits totaux. Tout ceci indique qu'entre la myosine β isolée par fractionnements et la myosine β telle qu'elle existe *in situ* dans le muscle, il existe de profondes dissemblances. Il est vraisemblable que, dans ce dernier cas, elle fait partie de structures complexes dont elle se dissocie d'autant plus aisément que l'on emploie des solutions salines plus concentrées. Ces structures subiraient, dans la fatigue anaérobique, des modifications telles que les solutions salines deviendraient beaucoup moins efficaces.

[1] Par exemple par I. Banga et A. Szent-Györgyi, voir note 3, page précédente.

[2] Ce qui correspond, en fait, à des forces ioniques d'extraction respectivement de 0,33 et de 0,18.

[1] Voir M. Dubuisson, Exper. *2*, 412 (1946).

En résumé, l'étude du comportement de la myosine β *in situ* montre:

a) qu'elle est d'autant plus accessible que la pulpe utilisée a été plus finement divisée, ce qui implique sa distribution dans des structures partiellement inaccessibles aux solutions salines;

b) qu'elle existe, dans ces structures, sous la forme de complexes dont la dissociation est provoquée par les solutions salines, proportionnellement à leur concentration;

c) que la fatigue anaérobique ne modifie pas l'accessibilité spatiale de ce complexe, mais sa structure, de telle sorte qu'au même p_H, les solutions de même force ionique sont moins actives sur la pulpe des muscles fatigués que sur celle des muscles normaux;

d) que la myosine β, livrée par ce complexe, est beaucoup moins homogène, à l'électrophorèse, que la myosine β, isolée par fractionnement au sulfate d'ammonium, de la myosine de Weber-Edsall.

M. Dubuisson

Laboratoire de biologie générale, Faculté des sciences, Université de Liége), le 1er juillet 1947.

Summary

β myosin *in situ* is the more accessible to saline solutions the more finely the muscular substance has been divided, which implies its localization in structures difficult of access.

This myosin exists in such structures in the form of a complex, the dissociation of which is effected by the saline solutions in proportion to their ionic strength.

Fatigue does not modify the spatial accessibility of this complex but does modify its structure, so that, for some values of p_H, solutions of equal ionic concentration are less active on the substance of stimulated muscles than on that of normal ones.

The β myosin derived from that complex is much less homogenous in the Tiselius-Longworth apparatus than the β myosin isolated from the Weber-Edsall myosin by fractionating with ammonium sulfate.

Rabbits' muscles suddenly cooled by immersion in ice water give extracts similar to those of stimulated muscles.

Observations expérimentales sur l'apnée acapnique chez le Chien

1° *Sinus carotidien et durée de l'apnée acapnique.* Selon la théorie classique de Douglas et Haldane[1], l'apnée provoquée par une hyperventilation est interrompue par l'action conjuguée de deux facteurs: le besoin d'oxygène et le retour de la teneur du sang en CO_2 vers sa valeur normale; le premier de ces facteurs sensibilise le centre respiratoire à des taux de CO_2 normalement insuffisants pour provoquer une stimulation respiratoire. Depuis les travaux de C. Heymans et de ses collaborateurs[2], confirmés par de nombreux auteurs, il est unanimement admis que l'hypoxémie agit comme stimulant respiratoire par la voie réflexe des chimio-récepteurs des zones sino-carotidiennes et cardio-aortiques.

Nous avons observé, dans nos expériences, que l'élimination des chimio-récepteurs a pour conséquence de prolonger la durée de l'apnée acapnique, et cela, vraisemblablement, jusqu'au moment où le taux de CO_2 sanguin atteint un taux suffisant pour exciter, à lui seul, un centre respiratoire lui-même directement déprimé[1] par le besoin d'oxygène.

Si l'alcalose produite par l'hyperventilation est suffisamment profonde (hyperventilation de longue durée), l'apnée consécutive est prolongée au point d'entraîner la mort asphyxique de l'animal privé de ses chimio-récepteurs, alors qu'une hyperventilation aussi profonde, et même plus profonde, était parfaitement surmontée par l'animal normal.

Cet allongement de l'apnée est déjà déterminé par la seule énervation des sinus carotidiens: le fait que cette énervation suffise à provoquer la mort en apnée bien que les chimio-récepteurs cardio-aortiques soient encore présents, le fait encore que la bivagotomie cervicale n'a pas produit, dans nos expériences, de résultats bien caractérisés sous ce rapport, démontrent le caractère essentiel du rôle des chimio-récepteurs sino-carotidiens dans la réponse respiratoire réflexe à l'hypoxémie. Cette différence d'efficacité des deux groupes de chimio-récepteurs concorde avec les observations de Wright[2] et Gernandt[3].

Les apnées «mortelles» ainsi réalisées sont caractérisées à la période préterminale, par une hausse intense, rapide et transitoire du tonus inspiratoire des muscles thoraciques et diaphragmatiques. Sur cette hausse peuvent se greffer des mouvements respiratoires extrêmement menus et tout à fait inefficaces.

2° *Activités respiratoires toniques au cours de l'hyperventilation et de l'apnée acapnique.* Au cours de l'hyperventilation pulmonaire, nous avons constaté que le thorax de l'animal tend à adopter une position de plus en plus expiratoire. Pendant l'apnée consécutive, le tonus des muscles inspiratoires revient progressivement vers la normale. Ces phénomènes ne sont pas ou peu affectés par l'énervation des sinus carotidiens ni par la bivagotomie cervicale: ils sont vraisemblablement en rapport avec une action centrale du CO_2.

Pendant l'hyperventilation et pendant l'apnée, et se superposant aux variations continues dont nous venons de parler, nous avons observé très fréquemment des variations *rythmiques* du tonus des muscles respiratoires. Ces variations se succèdent avec une fréquence identique à celle des mouvements respiratoires spontanés de l'animal. Elles persistent, inchangées, pendant tout le cours d'hyperventilations très prolongées. L'énervation des sinus carotidiens n'a pas d'effet appréciable et ces variations rythmiques du tonus des muscles respiratoires existent pendant une apnée mortelle jusqu'à la phase préterminale. La section des nerfs vagues cervicaux modifie leur fréquence et leur amplitude au même titre que celle des mouvements respiratoires spontanés.

Il semble donc que, en dehors de l'activité dynamique (mouvements respiratoires spontanés efficaces) du centre respiratoire et d'une activité tonique continue, il existe une activité rythmique tonique de ce même centre.

3° *Variations de la pression artérielle générale en cours de l'hyperventilation et de l'apnée acapnique.* Heymans, Pannier et Van den Ostende[4] ont montré que, chez le chien normal, l'alcalose et l'acapnie ne provoquent pas d'hypotension artérielle, lorsque l'hyperpnée est déterminée en évitant des interférences circulatoires d'origine mécanique pulmonaire et thoracique. Après avoir vérifié ce fait, nous avons réalisé, chez les mêmes animaux, des hyperpnées en tous points comparables, après avoir

[1] C. G. Douglas et J. S. Haldane, J. Physiol. *38*, 401 (1909).

[2] Cf. en particulier J. J. Bouckaert, K. S. Grimson, C. Heymans et A. Samaan, Arch. int. Pharmacodyn. et Thérap. *65*, 63 (1941).

[1] Cf. en particulier J. J. Bouckaert, K. S. Grimson, C. Heymans et A. Samaan, Arch. int. Pharmacodyn. et Thérap. *65*, 63 (1941).

[2] S. Wright, Quart J. exp. Physiol. *24*, 169 (1934).

[3] B. Gernandt, Acta Physiol. Scand. *11*, suppl. XXXV (1946).

[4] C. Heymans, R. Pannier et A. Van den Ostende, Arch. int. Pharmacodyn. et Thérap. *72*, 430 (1946).

énervé les sinus carotidiens et sectionné les deux nerfs vago-aortiques. L'hyperventilation provoque alors une chute profonde de la pression artérielle, chute qui progresse au fur et à mesure que l'alcalose s'intensifie. La seule énervation des sinus carotidiens ou la seule bivagotomie cervicale ne produisent, séparément, que des effets modérés et inconstants.

De même, au cours de l'apnée, on observe une hausse de tension considérable seulement lorsque les deux groupes de récepteurs sont éliminés. Cette hypertension artérielle ne cède que lentement lorsque la respiration spontanée reprend. Chez l'animal normal, pourvu de ses récepteurs, la hausse de tension en cours d'apnée est très modérée et compensée dès le début de la reprise respiratoire.

De ces observations nous pouvons conclure que l'alcalose *per se* et sa rétrocession s'accompagnent de modifications tensionnelles seulement lorsque les mécanismes sino-carotidiens et cardio-aortiques d'homéostasie circulatoire sont éliminés. La vasoconstriction périphérique causée par l'acapnie et par l'alcalose, et signalée par plusieurs auteurs (bibliographie dans un article précédent de ce laboratoire[1], est donc d'origine réflexe sino-carotidienne et cardio-aortique.

Lorsque les apnées sont très prolongées au point d'entraîner la mort de l'animal privé de ses nerfs sino-carotidiens et cardio-aortiques (plus de deux ou trois minutes selon les cas), une chute de tension, puis une nouvelle hausse succèdent à l'hypertension artérielle du début. La dernière phase est caractérisée enfin par une bradycardie intense et la chute définitive de la pression artérielle. Une interprétation de ces phénomènes sera proposée dans un travail ultérieur.

C. Heymans et J. Jacob

Institut J. F. Heymans de pharmacodynamie et de thérapie de l'Université de Gand (Belgique) et Ella Sachs Plotz Foundation, le 15 juillet 1947.

Summary

Suppression of the chemo-receptors of the carotid sinus and aorta æreas prolongs the acapnic apnea markedly. Animals deprived of their chemo-receptors may even die in apnea.

During hyperventilation, the expiratory position of the thorax increases. During the acapnic apnea the inspiratory position returns progressively to normal. During hyperventilation and acapnic apnea, rhythmic changes occur in the tonus of the respiratory muscles. These changes in tonus occur in normal animals as well as in animals deprived of their chemo-receptors and vagi nerves.

In normal dogs, hyperventilation and acapnea do not induce a fall in arterial blood pressure. Arterial hypotension occurs, however, during hyperventilation in dogs deprived of their carotid sinus and aortic innervation. During acapnic apnea, the arterial blood pressure rises in animals deprived of their carotid sinus and aortic nerves. A secondary fall of arterial pressure occurs during prolonged acapnic apnea in these animals.

[1] C. Heymans, R. Pannier et A. Van den Ostende, Arch. int. Pharmacodyn. et Thérap. *72*, 430 (1946).

Über das Vorkommen und die Natur der Cholinesterase der Schlangengifte

Unter den Wirkungen, die die Schlangengifte auf das Nervensystem ausüben, ist die curareartige von besonderer Bedeutung, weil sie durch die Lähmung der Atemmuskulatur häufig den Tod der gebissenen Tiere verursacht. Das Gift der *Naia flava* läßt beispielsweise Nerv und quergestreiften Muskel intakt, verhindert aber den Übergang des nervösen Reizes auf das Erfolgsorgan[1]. Dieser Effekt kommt nur bei der Applikation der Gifte der *Colubridae* zustande, während er bei Vergiftungen mit den Vertretern der andern Giftschlangenfamilie (*Viperidae*) fehlt. Es wurde vermutet, daß der Vagusstoff in irgendeinem Zusammenhang mit dieser Funktion der Schlangengifte stehen müsse[1].

Wenn ein Agens der Schlangengifte für diese curareartige Wirkung verantwortlich gemacht werden soll, so darf es demnach nur in *Colubriden*giften gefunden werden. Diese Bedingung wird von der Cholinesterase (ChE) erfüllt: Von den untersuchten Giften, die von über 40 Arten und Unterarten stammen[2], und die sich auf 9 *Colubriden-* (*Acanthophis, Bungarus, Demansia, Denisonia, Elaps, Naia, Notechis, Pseudechis, Sepedon*) und auf 7 *Viperiden*gattungen (*Agkistrodon, Bitis, Bothrops, Crotalus, Echis, Sistrurus, Vipera*) verteilen, wiesen alle *Colubriden*gifte eine ChE-Aktivität auf, während ausnahmslos alle *Viperiden*gifte frei von diesem Ferment waren.

Die Aktivität schwankte innerhalb weiter Grenzen. Am höchsten fand sie sich bei zwei *Bungarus*arten, bei *Acanthophis antarticus, Naia melanoleuca, Naia flava* und *Sepedon haemachates*, am niedrigsten bei zwei *Pseudechis*arten und bei *Naia nigricollis*. Die erwähnten Gifte mit hohem ChE-Gehalt sind so aktiv, daß sie in der Minute die gleiche bis doppelte Gewichtsmenge[3] an Acetylcholin zu zerlegen vermögen; für die übliche manometrische Bestimmung bei 38° genügen zuweilen 5 Millionstel Gramm. Da die betreffenden Schlangen 20 bis über 100 mg[3] bei einer Entleerung der Giftdrüsen ausscheiden, so scheint die Voraussetzung gegeben zu sein, daß das in den motorischen Endplatten freigesetzte Acetylcholin so rasch zerlegt wird, daß es seine Funktion als Reizüberträger nicht mehr erfüllen kann. Diese Funktion der *Colubriden*-ChE würde durch die aus kinetischen Daten ermittelte sehr große Affinität des Ferments zu seinem Substrat begünstigt.

Mit Hilfe von Hemmungsreaktionen und durch die Untersuchung der Beziehung zwischen Substratkonzentration und Reaktionsgeschwindigkeit konnte seinerzeit gezeigt werden, daß die ChE des Serums (s-ChE) von dem in Gehirn und Erythrozyten des Menschen vorhandenen Ferment (e-ChE) verschieden ist[4]. Die gleichen Kriterien wurden angewandt um die ChE des Kobragiftes[5] zu charakterisieren, wobei es sich herausstellte, daß diese zwar einige Unterschiede gegenüber den Säugerenzymen aufwies, aber doch als e-ChE klassifiziert werden konnte[6]. Diese Experimente wurden seither nach verschiedenen Richtungen fortgesetzt. Es wurden u.a. weitere *Colubriden*gifte herangezogen und der Abbau von Benzoylcholin, das nur von der s-ChE angegriffen[7], und von Acetyl-β-methylcholin, dessen Hydrolyse auch von der e-ChE beschleunigt wird[5], verfolgt. Von den Giften

[1] O. Schaumann, Behringwerk-Mitteilungen *7*, 33 (1936).

[2] Außer den in den frühern Mitteilungen genannten Donatoren habe ich den Herren Prof. Dr. E. Grasset (Genève) und Dr. C. H. Kellaway (London) für die kürzlich gewährten großzügigen Spenden von zahlreichen Schlangengiftpräparaten zu danken.

[3] Alle Gewichtsangaben beziehen sich auf die getrockn. Rohgifte.

[4] E. A. Zeller und A. Bissegger, Helv. chim. Acta *26*, 1619 (1943).

[5] Die Literatur über die Kobra-Cholinesterase findet sich in der folgenden Mitteilung zusammengestellt: F. Bovet Nitti, Exper. *3*, 283 (1947).

[6] E. A. Zeller und A. Maritz, Helv. physiol. Acta *3*, C 19 (1945).

[7] B. Mendel, D. B. Mundell und H. Rudney, Biochem. J. *37*, 473 (1943).

8 verschiedener Gattungen wurde stets 0,03molares Acetyl-β-methylcholin, hingegen nie Benzoylcholin zerlegt. Diese Ergebnisse ergänzen und bestätigen die frühern und führen alle zur Schlußfolgerung, daß die Colubriden-ChE als e-ChE (auch als «spezifische» oder «echte» ChE bezeichnet) anzusprechen ist. E. A. Zeller

Pathologisch-anatomische Anstalt der Universität Basel, den 13. August 1947.

Summary

An enzyme that hydrolyzes acetylcholine is present in the dried venoms of 19 species of the *Colubridae* (9 genera), but not in the venoms of more than 20 species of the *Viperidae* (7 genera). The enzyme behaves like the e-Cholinesterase of the mammalian tissues.

Traitement de la syphilis expérimentale du Lapin par la pénicilline en suspension dans l'huile

La cure oléo-pénicillinique intramusculaire suivant Romansky et Rittman[1] prolonge l'action utile de l'antibiotique au moins jusqu'à la fin de la 24e heure. Commode pour le malade et le médecin, elle est bien tolérée. Romansky et Rein[1] s'en servirent avantageusement pour le traitement ambulatoire de la vérole à la dose totale de 2400000 U.O.[2], réparties sur 8 injections quotidiennes consécutives. Un de nous l'a appliquée avec succès dans 10 cas de gonorrhée, dont 6 chez l'homme et 4 chez la femme, à raison d'une seule injection de 200000 U.O. Nous avons contrôlé son efficacité chez le Lapin syphilitique (souche Gand), tout en recherchant la quantité thérapeutique minimale et le rythme optimum des injections.

Conformément aux instructions des inventeurs, 200000 U.O. de pénicilline C.S.C. (Commercial Solvents Corporation, U.S.A.) furent broyées finement, puis incorporées peu à peu dans 10 cm³ d'huile d'arachides, elle-même mélangée à 3 pour cent de cire d'abeilles et maintenue pendant l'opération à 37 degrés centigrades. On finit ainsi par obtenir une suspension homogène, qui ne sédimente pas même après plusieurs heures à la température ordinaire. Elle se conserve à la glacière dans un exsiccateur en présence de chlorure de calcium. Une heure avant l'emploi, on la fluidifie en la portant à 37 degrés centigrades. L'injection se fait dans les muscles fessiers au travers d'une aiguille de moyen calibre.

Nos Lapins, au nombre de 19, furent infectés dans les deux testicules. Quand leur traitement débuta (voir tableau), 5 étaient encore porteurs de syphilomes flo-

Lapins		Pénicillinothérapie			Délais en mois	Résultats		
						Transferts		
Numéro d'ordre	Age de l'infection	Nombre d'injections par jour	Durée de la cure en jours	Dose totale d'U.O. par kilogramme d'animal		des ganglions	d'autres organes	Inoculation seconde
Groupe 1:								
1	2 mois	2	7½	50 000	6	négatif	—	—
2	2 mois	2	7½	50 000	6	négatif	négatif	—
3	2 mois	2	7½	100 000	6	négatif	—	—
4	2 mois	2	7½	100 000	6	négatif	négatif	—
5	2 mois	2	7½	150 000	6	négatif	—	—
6	12 mois	2	7½	50 000	6	négatif	—	négative
7	12 mois	2	7½	50 000	6	—	négatif	—
8	12 mois	2	7½	100 000	6	—	négatif	—
9	12 mois	2	7½	150 000	6	négatif	—	—
10	12 mois	2	7½	150 000	6	négatif	négatif	—
Groupe 2:								
11	6 mois	1	15	100 000	6	négatif	—	—
12	6 mois	1	15	100 000	6	négatif	—	négative
13	6 mois	1	15	150 000	6	négatif	négatif	—
Groupe 3:								
14	6 mois	1	8	50 000	4	négatif	—	—
15	12 mois	1	8	50 000	4	négatif	—	—
					7	négatif	négatif	—
16	6 mois	1	8	100 000	4	négatif	—	—
					7	négatif	—	négative
17	12 mois	1	8	100 000	4	négatif	—	—
					7	négatif	négatif	—
18	12 mois	1	8	150 000	4	négatif	—	—
					7	négatif	—	négative
19	12 mois	1	8	150 000	4	négatif	—	—
					7	négatif	négatif	—

[1] M. J. Romansky et G. E. Rittman, Science, *100*, 196 (1944); Bull. U.S. Army med. Dep., No. 81, p. 43 (1944); New Engl. J. Med., *233*, 577 (1945); M. J. Romansky, R. J. Murphy et G. E. Rittman, J. Am. med. Ass. *128*, 404 (1945).

[1] M. J. Romansky et C. R. Rein, J. Am. med. Ass. *132*, 847 (1946).

[2] U.O. = unités Oxford.

rides, les autres étaient guéris de telles lésions depuis de longs mois. Chaque animal d'un premier groupe de 10 fut injecté 2 fois par 24 heures pendant 7½ jours (15 injections), ceux d'un deuxième groupe de 3 le furent une fois par jour pendant 15 jours (15 injections), ceux d'un troisième groupe de 6 le furent une fois par jour pendant 8 jours (8 injections). La dose totale de pénicilline varia de 50000 à 150000 U.O. par kilogramme d'animal. Enfin, du 4e au 7e mois après la fin de la cure, la guérison biologique fut vérifiée à la lumière des trois critères qu'un de nous a détaillés ailleurs[1], à savoir le transfert des ganglions poplités, le transfert d'un mélange d'autres organes (foie, rate, rein, surrénale et moelle osseuse) et l'inoculation seconde, dans les testicules, de la souche syphilitique homologue.

En examinant nos résultats, on voit que, quelle que fût la modalité de traitement instituée, tous les sujets parurent entièrement guéris lors de la vérification. Car la négativité de l'inoculation seconde peut s'interpréter[2] par la persistance, durant les 10 premiers mois, non de l'infection spécifique mais d'une postimmunité. Si donc on se base sur les données de la syphilis expérimentale du Lapin, l'administration d'une dose totale de 50000 U.O. de pénicilline par kilogramme, sous la forme de 8 injections quotidiennes consécutives, dans les muscles, d'une suspension dans «beeswax-peanut oil», s'avère une des formules les plus séduisantes pour la seule pénicillinothérapie de la syphilis. On peut d'ailleurs sans grand inconvénient augmenter la dose et prolonger la durée. Soulignons toutefois que les résultats cliniques sont, en règle générale, moins favorables[3]. Il semble que certains facteurs nous échappent pour expliquer les différences observées chez l'homme et l'animal. Nous poursuivons leur étude.

A. Bessemans, R. Derom, P. Doussy et P. Derom

Institut d'hygiène et de bactériologie de l'Université de l'Etat à Gand (Belgique), le 18 juillet 1947.

Summary

When suspended in beeswax-peanut oil according to Romansky and Rittman, a total amount of 50,000 Oxford units of C. S. C. penicillin (Commercial Solvents Corporation U.S.A.) pro kg., covering 8 intramuscular injections with intervals of one day, apparently sufficed to cure of syphilis (Ghent strain) rabbits infected into both testicles for two months to one year. The criteria of healing were applied 4 to 7 months after the end of the treatment and consisted in the transfer of the popliteal lymph nodes and other organs and in a second inoculation with the homologous strain. Unknown factors must be considered to explain the different results of the sole penicillinotherapy of syphilis observed in rabbits and in man.

[1] A. Bessemans et A. Denoo, Bull. Acad. roy. Méd. Belgique. N° 8, p. 530 (1941); Ann. Inst. Pasteur, *68*, 294 (1942); Arch. physic. Med. *27*, 547 (1946).

[2] P. Gastinel, Bull. Acad. Méd. (Paris), *129*, 587 (1945).

[3] P. A. O'Leary et R. R. Kierland, J. Am. med. Ass. *132*, 430 (1946). – J. Yampolski et A. Heyman, J. Am. med. Ass. *132*, 368 (1946). – Cl. Huriez et M. Desurmont, Presse méd., N° 35, p. 401 (1947) – Therapeutic Notes (Parke, Davis et Co.) p. 87, avril 1946 – etc.

PRO LABORATORIO

Contribution à l'étude de la vitesse du courant sanguin dans les artères

La vitesse d'écoulement du sang est, depuis fort longtemps, l'objet de nombreuses recherches. Dans le cadre obligatoirement restreint de cette première communication nous nous bornerons à rappeler qu'un certain nombre de techniques, telles que le compteur de Ludwig, les manomètres de Pitot ou l'appareil thermo-électrique de Rein, ne peuvent guère être utilisées que sur l'animal. D'autres procédés consistent à injecter dans une veine du bras une substance-signal comme la saccharine[1], l'éther et le déhydrocholate de soude[2] ou la lobéline[3] dont le passage au niveau de la muqueuse linguale, l'apparition dans l'air expiré ou l'action irritante sur la muqueuse laryngée doit être indiquée par le sujet. Pour obvier aux nombreuses sources d'erreurs dues aux variations individuelles du temps de perception et de réaction on a préféré par la suite appliquer, par voie veineuse également, des substances dont le transit périphérique puisse être enregistré objectivement: on s'est adressé avant tout aux colorants, tels que le bleu de méthylène[4], à la fluoresceine[5] et au sodium radioactif[6]. Les résultats obtenus n'en sont pas moins sujets à discussion et à interprétations diverses puisque le temps mesuré entre l'injection de la substance et son apparition au niveau des extrémités est une fonction de différentes vitesses d'écoulement: circulation veineuse, passage du cœur droit, petite circulation, cœur gauche et enfin segment artériel de la grande circulation.

Matthes et ses collaborateurs[7] ont publié une méthode permettant de déterminer la vitesse du courant sanguin pour le trajet allant des capillaires pulmonaires à la périphérie somatique; elle ne donne cependant qu'un résultat global pour trois segments circulatoires fonctionnellement différents. De plus, selon les constatations des auteurs eux-mêmes, les modifications du rythme respiratoire se répercutent sur la vitesse du courant sanguin, provoquant des variations de $\pm 10\%$.

Aussi avons-nous songé à éliminer les trajets pulmonaire et cardiaque en injectant un colorant par voie artérielle et en enregistrant son transit périphérique selon le mode photo-électrique déjà connu. L'innocuité de l'application intra-artérielle de colorants tels que le violet de gentiane ou le mercurochrome partiquée depuis plus de 10 ans à titre thérapeutique[8] a été suffisamment démontrée pour en permettre l'usage dans un but diagnostique ou scientifique. D'autre part on a injecté, spécialement en France[9], une solution de fluoresceine dans l'artère principale d'un membre. L'effet de fluorescence périphérique mise en évidence par une série de scarifications n'a cependant été utilisé que dans le but de déterminer la perméabilité des vaisseaux et non la vitesse du courant sanguin. La détermination de celle-ci par application artérielle de bleu de méthylène ou de «bleu-de-Geigy»[10] représente donc bien une innovation dont nous n'avons trouvé aucun précédent dans la littérature.

Pour éviter toute lésion de l'endothélium vasculaire et pour éliminer dans la mesure du possible des phéno-

[1] F. P. Duras, Lancet *246*, 303 (1944).

[2] R. Godel et C. Chelale, La presse médicale *3*, 48 (1936).

[3] F. Piccione, V. Linn et J. Boyd, J. Labor. a. clin. Med. *26*, 766 (1941).

[4] K. Matthes et I. Schleicher, Z. exp. Med. *105*, 755 (1939).

[5] K. Lange et L. J. Boyd, Arch. int. Med. *74*, 175 (1944).

[6] B. C. Smith et E. H. Quimby, Surg. Gynec. Obstet. *79*, 142 (1944).

[7] K. Matthes et X. Malikiosis, Dtsch. Arch. klin. Med. *179*, 500 (1936).

[8] G. Arnulf et P. H. Frieh, La presse médicale *31*, 1929 (1936).

[9] H. C. à Wengen, Schweiz. med. Wschr. *77*, 763 (1947).

[10] Nous saisissons l'occasion qui nous est offerte de remercier ici la maison J. R. Geigy, Bâle, qui mit gracieusement à notre disposition le «bleu-de-Geigy» nécessaire à nos recherches.

mènes vasomoteurs réflexes à point de départ artériel[1], nous avons commencé par injecter 1 cm³ d'une solution de colorant à 1%, rendue isotonique par adjonction de glucose. Puis nous avons augmenté progressivement la concentration tout en réduisant d'autant la quantité totale de liquide injecté. Nos expériences ont démontré qu'une solution de «bleu-de-Geigy» à 5% ou de bleu de méthylène à 4% appliquée en doses de 0,2 à 0,3 cm³ est suffisante et inoffensive.

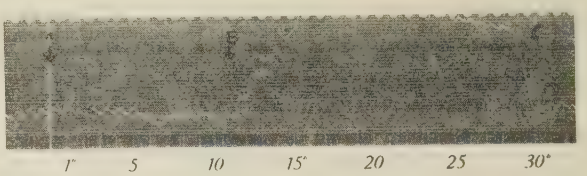
Nous n'avons pas l'intention d'entrer ici dans le détail de la technique d'enregistrement; nous n'en esquisserons que le principe: Les injections ont été pratiquées durant la diastole dans l'artère fémorale, au niveau de son origine. Elles ont été poussées le plus rapidement possible, soit en une demie-seconde environ pour 0,3 cm³. Le transit du colorant a été enregistré par transillumination de la pulpe des troisième et quatrième orteils au moyen d'une lampe de 100 W alimentée par un accumulateur de 6 V. Sa puissance éclairante a été utilisée au maximum par un système réflecteur et condenseur. De plus nous avons intercalé entre elle et l'épiderme un filtre rouge Agfa 64, destiné à supprimer les fluctuations d'absorption lumineuse dues à la variation de la teneur du sang capillaire en oxyhémoglobine. Jambe et pied du sujet, appareil de transillumination et cellule sont montés sur un support permettant une parfaite rétention, sans exercer de contrainte sur la circulation du membre intéressé. Quant aux courants photo-électriques ils ont été enregistrés sans amplification au moyen d'un galvanomètre d'Einthoven.

Alors que nos colorants injectés dans la veine basilique par exemple provoquent par leur passage au niveau des extrémités une variation d'opacité tissulaire facilement décelable, il n'en est pas de même lorsqu'ils sont appliqués par voie artérielle: il ne se passe rien de saisissable, si l'on n'a pas recours à un artifice, qui consiste à dilater les capillaires de la région intéressées par une brève iontophorèse histaminée. Celle-ci n'altère d'ailleurs en rien la vitesse du courant sanguin sur le trajet cœur gauche–périphérie, ainsi que l'ont démontré Matthes et Malikiosis[2].

[1] R. Leriche, Physiologie pathologique et chirurgie des artères, p, 64, Masson, Paris 1943.

[2] K. Matthes et X. Malikiosis, Dtsch. Arch. klin. Med. *179*, 500 (1936).

Le tracé d'enregistrement se présente de la façon suivante: en A (figure) ont été injectés 0,3 cm³ de bleu de méthylène à 4%. Jusqu'au début de l'apparition périphérique du colorant en B il s'est écoulé 11″. Entretemps on ne voit que les ondes régulières du pouls dit capillaire. Après avoir atteint son apogée en un point sis au delà du bord supérieur du papier photographique le phénomène d'extinction diminue et retombe en C, 30″ après l'injection, à une valeur sensiblement égale à celle du point de départ.



Nous avons procédé à une vingtaine d'examens semblables chez des sujets jeunes et en bonne santé après les avoir mis au repos en position horizontale durant 40–50′. Interprétation et commentaire des résultats feront l'objet d'un rapport détaillé. Pour l'instant nous nous bornerons à émettre une thèse considérant le temps *AB* comme une fonction de la vitesse du courant sanguin pour le trajet artère fémorale — orteils. Le quotient de la distance parcourue (108 cm) par rapport au temps *AB* (11″) nous donne une vitesse de 9,8 cm/sec. Dans d'autres cas elle varie entre 7 et 20 cm/sec selon la constitution du sujet et son équilibre neuro-végétatif.

J. R. Corboz

Institut de physiologie de l'Université de Fribourg, le 5 août 1947.

Summary

A new method is described to ascertain the velocity of arterial blood-flow. An injection of 0.2–0.3 cm³ "Geigyblue" or methylene blue in a concentration of 5–4% is made into the Arteria femoralis. The passage of the dye through the toes is recorded by a photo-electric cell and a string-galvanometer without amplification. The blood speed can be calculated from the time of passage of the dye.

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Spektren der seltenen Erden

Von A. Gatterer und J. Junkes, unter Mitwirkung von V. Frodl

Tafelwerk 45 Photokopien, Textband 350 S. (Specola Vaticana, Città del Vaticano 1945) ($45.–)

Dem Fleiß und der Hingabe der Chemiker und Spektroskopiker der kriegsumtobten Vatikansternwarte verdankt man ein neues Werk monumentalen Charakters, den Atlas der Spektren der seltenen Erden, der dem Papst Pius XII. gewidmet ist. Er setzt die Reihe prachtvoller Spektralatlanten fort und mehrt damit den Ruhm der Namen Gatterer und Junkes in der Spektroskopikerwelt. Aus dem ursprünglichen Plan, Meteoriten spektralanalytisch zu untersuchen, sind die Eisenatlanten, die Tafeln der Restlinien und der neue Atlas entstanden, dem ein Schlußwerk mit den noch fehlenden Elementen folgen soll. Ursprünglich als Vorbereitungsarbeiten gedacht, bilden sie nun ein unentbehrliches Hilfsmittel aller Spektralanalytiker, das ihnen mühsame Arbeit erleichtert, ja reizvoll gestalten kann. Das neue Werk besteht aus 45 im Vatikanlaboratorium selber einzeln und mit größter Sorgfalt hergestellten photo-

graphischen Reproduktionen im Format 30 × 40 cm, wovon jede in 3 Intensitätsstufen Abschnitte der Bogen- und Funkenspektren von 6 Elementen enthält, derart, daß das gesamte optische und ultraviolette Spektrum aller seltenen Erden Lanthan bis Kassiopeium und der Elemente Skandium, Yttrium, Zirkon und Thorium mit der Dispersion von etwa 1 Å/mm dargestellt ist. Jedes einzelne Spektrum grenzt an ein Eisenspektrum und ist, soweit es der Raum zuläßt, mit 6ziffrigen Wellenlängen beschriftet. Ein in deutscher Sprache verfaßter Textband in Großformat von 350 Seiten zeugt von der minuziösen Arbeit der Autoren und bildet eine eigentliche Monographie der optischen Emissionsspektren der seltenen Erden. Neben genauen Angaben über die Art der Gewinnung und Auswertung der Aufnahmen enthält er eine beschreibende Behandlung der charakteristischen Eigentümlichkeiten der einzelnen Spektren und eine kritische Tabellierung von 41605 Spektrallinien, wovon 9699 erstmals vermessen worden sind. Der Gesichtspunkt der chemischen Spektralanalyse ist dabei leitend, die Analysenlinien sind in besonderen Tabellen zusammengestellt, wobei manche Fragen der Zuordnung einzelner Linien, die in der Entdeckungsgeschichte der seltenen Erden und der «Zwischenelemente» eine große Rolle gespielt haben, endgültig abgeklärt werden. Den Forschern standen für einzelne Elemente Präparate größter Reinheit zur Verfügung, deren Spektren keine Fremdlinien anderer Erden mehr zeigten. In vielen Fällen enthalten die Tafeln auch die im Bogenspektrum auftretenden Banden der Oxyde, die zum größeren Teil bis jetzt überhaupt nicht näher untersucht worden sind. Im Textband ist die Literatur aufs genaueste berücksichtigt, dagegen wird auf das physikalische Problem der Termdarstellung, d.h. der Entwirrung des «dichten Linienwaldes» auf atomtheoretischer Grundlage mit keinem Satz eingegangen.

Obwohl unter schwierigsten Zeitumständen hergestellt, ist das Werk luxuriös ausgestattet und symbolisiert so auch in äußerer Hinsicht das Zeitlose der Vatikanwelt.

E. Miescher

Anthropologia Helvetica

Ergebnisse anthropologischer Untersuchungen an den schweizerischen Stellungspflichtigen

I. Die Anthropologie der Eidgenossenschaft

Von Otto Schlaginhaufen

Archiv der Julius-Klaus-Stiftung, Ergänzungsband zu Band XXI, 1946. (Druck und Verlag Art. Institut Orell Füßli AG., Zürich) (Fr. 60.—)

Die Publikation ist das Resultat einer großen anthropologischen Untersuchung von 35511 Stellungspflichtigen der ganzen Schweiz, die durch Prof. O. Schlaginhaufen, Direktor des anthropologischen Institutes der Universität Zürich, in den Jahren 1927 bis 1932 durchgeführt wurde. Die Untersuchung und die Publikation wurde durch die Julius-Klaus-Stiftung in Zürich ermöglicht. Sie umfaßt einen Textband von 700 Seiten mit vielen Tabellen und Kurvenbildern und einen Atlas mit 161 kartographischen Darstellungen und 504 Brustbildern in Vorder- und Seitenansicht.

Basierend auf einem homogenen Ausgangsmaterial wird die männliche Bevölkerung der Schweiz, deren geographische Verteilung der anthropologischen Merkmale und Kombinationen dargestellt. Zwar bringt die Untersuchung von Stellungspflichtigen, die im Mittel 19 Jahre und 3 Monate alt sind, es mit sich, daß nur das männliche Geschlecht und zudem nicht voll ausgewachsene Individuen erfaßt werden. Doch sind die meisten Merkmale in diesem Alter bereits festgelegt.

Von jedem Individuum liegen 40 anthropologische Feststellungen vor: 35 metrische und 5 deskriptive. Die Gruppierung des Materials geschah nach dem Bürgerort.

Die Art der Verarbeitung sei in kurzen Zügen am Merkmal der Körpergröße dargestellt: Die Körpergröße schwankt in ihren individuellen Werten von 111,3 bis 197,0 cm um eine schweizerische Durchschnittszahl von 168,56 cm, die in die Kategorie der «Übermittelgroßen» der Martinschen Einteilung fällt. Die Kantonsmittelwerte liegen zwischen 164,63 cm im Appenzell und 172,02 cm in Baselstadt. Die kleinen Körpergrößen (164–167 cm) sind in vier Zonen angeordnet: 1. St. Gallen und beide Appenzell; 2. Schwyz, Uri, Unterwalden und Luzern; 3. Tessin; 4. Freiburg. Doch liegt Glarus nur 0,24 cm über Schwyz, so daß dadurch die ost-, zentral- und südschweizerischen Gebiete zu einem einheitlichen Block verschmelzen. Es läßt sich weiter feststellen, daß die Neigung zum kleineren Wuchs in der östlichen Hälfte der Schweiz größer ist als in der westlichen, und daß die Körpergröße in den drei natürlichen Landschaften der Schweiz, also von den Alpen (167,85) über das Mittelland (168,57) zum Jura (169,87) zunimmt. Die säkulare Körpergrößenzunahme seit den sanitarischen Untersuchungen von 1884–91 bis 1927–32 beträgt 5,1 cm. Gegenüber dem anstoßenden Ausland herrscht an der Nordgrenze, mit Ausnahme von Schaffhausen, weitgehende Übereinstimmung. An der Südgrenze sind die Unterschiede gering, an der Ostgrenze wechselnd. Aber das Westgebiet mit seinen hohen Körpergrößen stößt unmittelbar an die ostfranzösischen Regionen kleineren Wuchses an.

Auf diese Weise werden sämtliche Merkmale und Indices statistisch verarbeitet. Ferner werden deren geographische Verteilung, das Verhalten zu den angrenzenden Völkerschaften und deren Einwanderungsrichtung analysiert.

Im zweiten Teil des Textbandes werden die Merkmalskombinationen von zwei, drei, vier, fünf und sechs Merkmalen untersucht. Für die Sechserkombination fiel die Wahl auf: Körpergröße, Längenbreitenindex des Kopfes, morphologischer Gesichtsindex, Nasenindex, Haarfarbe und Augenfarbe. Es konnten 1590 verschiedene Kategorienverbindungen festgestellt werden. Die am meisten konstatierte Verbindung kommt in 1,77% vor: hoher Wuchs, Mesozephalie, Leptoprosopie, Leptorrhinie, melierte Augen und braune Haare. Die nächste mit 1,67% zeigt mittelhohen Wuchs, die dritte mit 1,64% mittelhohen Wuchs und Brachyzephalie usw.

Die Sechserkombination berechtigt zum Versuch, die für die europäische Bevölkerung hypothetisch angenommenen Rassen herauszuschälen. Die sechs Rassen Deniker fanden sich in 8,66%, wovon 2,47% auf die litorale oder atlantomediterrane, 2,31% auf die dinarische, 1,571% auf die nordische, 1,41% auf die alpine, 0,615% auf die iberoinsulare und 0,285% auf die osteuropide Rasse entfallen. Der überwiegende Teil, also 91,34%, setzt sich daher aus Kreuzungsprodukten der sechs Rassen, z.T. vielleicht auch aus Vertretern anderer Rassen zusammen.

Man kann Prof. Schlaginhaufen nur gratulieren und dankbar sein für die immense Arbeit und Dokumentation, die für jeden unentbehrlich ist, der sich über die physische und rassische Zusammensetzung der schweize-

rischen Bevölkerung orientieren will. Es sei hier schon angekündigt, daß in einer weiteren Publikation das Material nach den natürlichen Regionen, z. B. hydrographischen Systemen und auf den Zusammenhang von anthropologischem Typus und beruflicher Tätigkeit hin untersucht wird. Auch diese Arbeit wird die erste derartige über das Gesamtgebiet der Schweiz sein.

R. Bay

Quantitative organische Mikroanalyse

Von F. Pregl und H. Roth

5. Auflage, 317 Seiten, 80 Textabbildungen
(Springer-Verlag, Wien 1947) (geb. Fr. 32.—)

Die 5. Auflage dieses Werkes ist wiederum von Pregls Schüler und Mitarbeiter H. Roth bearbeitet worden. Sie zeichnet sich durch einige wichtige Ergänzungen vor der frühern Auflage aus. Nach einer Einführung über die Handhabung und Wartung der mikrochemischen Waagen wird im ersten Abschnitt die Mikroanalyse der Elemente, einschließlich der Bestimmung der Metalle in organischen Verbindungen, dargelegt. Im zweiten Abschnitt werden die Bestimmungsmethoden der generellen Gruppen behandelt. Der dritte Abschnitt ist der Bestimmung der physikalischen Konstanten mit kleinen Substanzmengen gewidmet. Verschiedene neue Methoden sind nach eingehender Prüfung durch den Verfasser und seine Mitarbeiter neu aufgenommen worden. So z. B. die Sauerstoffbestimmung von J. Unterzaucher nach dem Verfahren von M. Schütze. Durch die direkte, blindwertfreie Mikrobestimmung des Sauerstoffs ist es möglich geworden, eine «Totalanalyse» jedes Naturstoffes unbekannter Konstitution mit kleinsten Mengen durchzuführen. Die Schwefelbestimmungsmethodik wird durch das elegante Verfahren von W. Zimmermann bereichert. Diese Methode wird in vielen schweizerischen Mikrolaboratorien schon seit einigen Jahren mit bestem Erfolg praktiziert.

Ergänzt werden auch die Methoden zur Bestimmung des Phosphors in organischen Substanzen durch Aufnahme des kolorimetrischen Verfahrens von H. Roth und der Quecksilbersbestimmung durch das Verfahren von M. Boëtius.

Auf die Methodik zur Bestimmung des Absorptionsspektrums wird in dieser Auflage verzichtet. Da über dieses Gebiet eine reiche Spezialliteratur zur Verfügung steht, läßt sich dieser Verzicht durchaus rechtfertigen. Alle Verbesserungen und Ausmerzungen veralteter Methoden nahm H. Roth getreu dem Leitsatz seines großen Lehrers vor, daß das Bessere stets der Feind des Guten gewesen ist.

Die «Quantitative organische Mikroanalyse» von Pregl-Roth ist das Standardwerk des Mikroanalytikers. Mit großer Sorgfalt sind die verschiedenen Arbeitsmethoden theoretisch und praktisch bis in alle Einzelheiten beschrieben. Die Abbildungen der Apparaturen werden exakt und klar erläutert. Mannigfache Ratschläge machen auf Fehlerquellen aufmerksam, so daß eine neue Methode sehr rasch erlernt werden kann. Eine Fülle von Literaturzitaten weist auf nicht näher beschriebene Verfahren hin und vertieft das Verständnis zur Mikroanalyse. Das Werk interessiert den forschenden Chemiker durch die Vielfalt der Möglichkeiten zur Analyse organischer Substanzen. Es ist ein vorzügliches Lehrbuch für den angehenden Mikroanalytiker und für den erfahrenen Praktiker ein unentbehrliches Nachschlagewerk. Leider ist die Papierqualität den Umständen entsprechend sehr schlecht.

A. v. Wartburg

Il cancro

Di Pietro Rondoni

860 pp.

(Casa editrice Ambrosiana, Milano, 1946) (L. 1600)

Das Werk kann man als eine ausgezeichnete Darstellung des allgemein so komplizierten und so umfangreich gewordenen Krebsproblems bezeichnen. Die wichtigen Fragen der modernen Krebsforschung werden hier ausführlich besprochen. Es werden eingehend die Morphologie der Geschwülste, das Wesen des pathologischen Wachstums, die Histogenese, die Metastasenbildung sowie auch umstrittene Begriffe wie die der Präkanzerose dargelegt.

Es findet sich eine gute Zusammenstellung der verschiedenen malignen Tumoren der einzelnen Organe, dann eine ausführliche Zusammenstellung über die Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchung bei den Geschwülsten. Als Nachschlagewerk bietet dieses Werk demjenigen, der sich mit der Frage der künstlichen Geschwulsterzeugung befaßt, eine gute Quelle.

Es werden alle möglichen Schädlichkeiten, vor allem die chemischen Produkte, die kanzerogen wirken, erwähnt und deren chemische Struktur angegeben. Dann sind die auf anderer Grundlage beruhenden Reize, die zum Karzinom führen können, ausführlich besprochen. Besonders lehrreich ist das umfangreiche Kapitel, das solchen Blastomen gewidmet ist, die durch ein Virus bedingt werden.

Derjenige, der sich heute mit diesem so umfangreichen Gebiet der Geschwulstforschung morphologisch oder experimentell befaßt, findet in dem Werk von Rondoni noch eine große Zahl anderer wichtiger Angaben, wie über Doppel- oder Mehrfachtumoren, Vererbung, Tiergeschwülste usw., so daß dieses Buch als grundlegendes Werk der letzten Zeit für die Krebsforschung angesprochen werden kann.

S. Scheidegger

I Fondamenti Scientifici della Astronomia

Di G. Armellini

XV+320 pag. con 44 illustrazioni nel testo
(Ulrico Hoepli, Milano, 1947)
(650 Lire)

Eine Darstellung der Grundlagen der Astronomischen Wissenschaft aus der Feder des Nestors der italienischen Astronomen wird sicher großes Interesse hervorrufen und sowohl von den Fachgenossen als auch von den Studierenden und einem breiten Laienpublikum freudig begrüßt werden. Der vorliegende stattliche Band stellt indessen nur die erste Hälfte des vom Verfasser geplanten zweibändigen Werkes dar und behandelt in erster Linie die in das Gebiet der exakten Positionsastronomie fallenden Erscheinungen und Erkenntnisse, während der zweite Band, dessen Erscheinen uns für eine nahe Zukunft in Aussicht gestellt wird, einer eingehenderen Darstellung der modernen Astrophysik gewidmet sein soll. Der Inhalt des ersten, nunmehr vorliegenden Bandes deckt sich daher zu einem beträchtlichen Teile mit dem, was man in den Lehrbüchern der sog. sphärischen Astronomie zu finden pflegt, jedoch ist der Rahmen, bei aller Knappheit der Darstellung, hier bedeutend weiter gezogen als in den klassischen Lehrbüchern der sphärischen Astronomie, so daß auch die modernen Theorien der Stellarstatistik und der Rota-

ion des galaktischen Systems wenigstens kurz gestreift werden. Hierdurch erhält das Buch von G. ARMELLINI einen ausgesprochen «modernen» Anstrich, und es findet zugleich das in der Überschrift enthaltene Versprechen seine Erfüllung, einen wirklichen Überblick über die Grundlagen der Astronomie zu gewähren.

Das Buch ist in 22 Kapitel eingeteilt, von denen das erste einen kurzen Überblick über die Systematik der astronomischen Disziplinen gibt, während Kapitel II-IV die Beschreibung der Himmelssphäre, ihrer Bewegung sowie der Bewegung der Sonne längs der Ekliptik enthalten. An dieser Stelle wird der Übergang zur dynamischen Astronomie vollzogen, indem die Kapitel V-IX die Theorie der scheinbaren und wahren Planetenbewegungen, das allgemeine Gravitationsgesetz und die Elemente der Theorie der Bahnbestimmungen behandeln. Nach einem eine kurze Skizze der Geodäsie enthaltenden Kapitel nimmt der Verfasser die Betrachtung der die Lage eines Gestirns an der Sphäre beeinflussenden Faktoren wieder auf, und behandelt in drei Kapiteln die astronomische Refraktion, die Aberration und die Parallaxen der Sterne. Zwei ausführliche Kapitel sind der Theorie der Finsternisse und der mechanischen Theorie der lunisolaren Präzession gewidmet, worauf mit der Frage nach den Eigenbewegungen der Fixsterne der Übergang zu den moderneren Problemen der messenden Astronomie erfolgt. Diese letzten Abschnitte bringen nun eine Beschreibung unserer heutigen Kenntnisse über die Struktur des galaktischen Systems, die räumliche Verteilung der in ihm enthaltenen verschiedenen Typen von Objekten, das lokale System und das erweiterte (SHAPLEYsche) Milchstraßensystem samt der Theorie seiner Rotation und der Sternströme, und münden schließlich in eine Betrachtung des von den extragalaktischen Nebeln gebildeten «metagalaktischen Systems» mit den in ihm festgestellten noch so rätselhaften Erscheinungen.

Wollte man den Charakter des Buches von ARMELLINI mit wenigen Worten bezeichnen, so wäre zunächst die Originalität, mit der er an die Darstellung aller von ihm behandelten Probleme herangeht, hervorzuheben, und zweitens die Fülle von interessanten und wissenswerten Tatsachen, mit deren Mitteilung er seine Darstellung zu beleben versteht, und die man in vielen anderen Lehrbüchern vergeblich suchen würde. So wird jedem Leser die Erwähnung, bei der Behandlung von Kalenderfragen, auch der «Julianischen Periode» samt der Geschichte ihrer Einführung sicher willkommen sein, ebenso bei der Behandlung der Planetenbewegungen die Wiedergabe des vollständigen Gedankenganges, der KEPLER zur Bestimmung der relativen Entfernungen aller unser System bildenden, zu seiner Zeit bekannten Planeten von der Sonne geführt hat. Verfasser hat es in meisterlicher Weise verstanden, bei allen Problemen die denkbar einfachsten (wenn auch oft von den üblichen abweichende) mathematischen Entwicklungen zu geben. Allerdings legt die Behandlung eines so ausgedehnten Stoffes auf verhältnismäßig knappem Raume der Darstellung namentlich der komplizierteren, in jüngerer Zeit entdeckten Erscheinungen, die schon eine eingehendere mathematische Behandlung verlangen würden, gewisse Grenzen auf. So scheint dem Referenten die theoretische Ableitung der Form des Geschwindigkeitsellipsoids der Sterne unter Einführung eines dritten Integrals neben dem Energie- und Flächenintegral in so knapper Form nicht unbedenklich zu sein, da bei dem Leser, trotz der Betonung des genäherten Charakters dieses Integrals, doch leicht der Eindruck entstehen kann, eine solche um die Richtung nach dem Zentrum des Systems symmetrische Geschwindigkeitsverteilung sei bei einem achsensymmetrischen stationären Sternsystem prinzipiell möglich, während es sich hier doch bekanntlich um den Versuch handelt, diese durch die Beobachtung gelieferte, von der theoretisch zu erwartenden abweichende Form durch die Annahme einer kleinen Abweichung vom streng stationären Zustande plausibel zu machen.

Das Buch von G. ARMELLINI wird bei den Studierenden der Astronomie wie auch in Kreisen astronomisch interessierter Laien sicher viele Freunde gewinnen, die auch nach dem Erscheinen des zweiten, astrophysikalischen Bandes mit Spannung entgegensehen werden.

Die Ausstattung des Buches, was Druck, Formelsatz und Figuren betrifft, ist eine sehr sorgfältige und saubere wie bei einem Buche aus dem Verlage U. Hoepli auch nicht anders zu erwarten war, wenn auch die Qualität des Papiers, den Zeitverhältnissen entsprechend noch nicht die alte ist.

E. v. d. PAHLEN

Scientific Instruments

By HERBERT J. COOPER

293 pp., 270 Figgs.

(Hutchinson's Scientific and Technical Publications, London, New York, Melbourne, Sydney, 1946) (Fr. 25.–)

Der Zweck des Buches ist, wie aus dem Vorwort hervorgeht, den Forscher aus irgendeinem Arbeitsgebiet mit den wissenschaftlichen Instrumenten aus anderen Arbeitsgebieten vertraut zu machen. Dies geschieht in folgenden fünf Hauptabschnitten: optische Istrumente (Linsen, Kamera, Mikroskope, Entfernungsmesser, Refraktometer, Spektralapparate), eigentliche Meßinstrumente (für Dichte, Länge, Elektrizität, Flüssigkeiten, Druck, Temperatur, Zeit, Geschwindigkeit, Gewicht), Navigations- und Vermessungsinstrumente (Barometer, Gyroskop, Kompaß. Sextant, Echolotung, Vermessung), Flüssigkeitsuntersuchung (Viskosität), Verschiedenes (Akustik, Rechenmaschinen, Härtemessung, Vakuumröhren).

Das besprochene Gebiet ist schon außerordentlich groß, auch wenn noch wichtige Meßinstrumente wie die photoelektrischen Meßapparate z. B. einfach nicht erwähnt werden, so daß man sich von vorneherein auf eine recht summarische Darstellung gefaßt macht. Man ist angenehm enttäuscht, trotz des kleinen Buchumfangs erstaunlich viel Brauchbares für jeden Forscher und gleichwohl eine recht umfassende und durch sehr viele Illustrationen ergänzte Darstellung wissenschaftlicher Meßapparate zu finden. Erfreulich sind vor allem auch die Abschnitte über moderne Meßapparate wie Elektronenmikroskop, Interferometer, Massenspektrograph, Rechemaschinen usw. und die Literaturangaben über die diesbezüglichen großen Nachschlagewerke. Leider enthält das Buch kein Sachverzeichnis, ein Mißstand, der sicher bei der nächsten Auflage behoben werden muß. Im gesamten handelt es sich aber hier um ein empfehlenswertes Buch, das den Forschern verschiedenster Arbeitsrichtung einen Überblick über einen großen Teil der heute benutzten wissenschaftlichen Meßinstrumente gibt.

R. STÄMPFLI

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

EUROPA RENASCENS

Redaktionelle Vorbemerkung

In der jetzigen Periode der Wiederherstellung der internationalen Beziehungen des wissenschaftlichen Lebens erscheint es wünschenswert, alle Zusammenkünfte der Wissenschafter kritisch zu beobachten, um zu ermitteln, wie weit diese, abgesehen vom rein Sachlichen, tatsächlich für den Wiederaufbau von Europa Positives leisten und leisten könnten. Die letzten Ereignisse zeigen deutlich, daß politisch-ökonomisch eine europäische Einigung kommen muß, die aber zu gleicher Zeit auch auf dem Gebiet der Wissenschaft erfolgen sollte. Aus diesem Grunde begrüßt die Redaktion der «Experientia» alle Vorschläge, die zur Verwirklichung der europäischen Wissenschaftsgemeinschaft als einem selbstbewußten, integralen Bestandteil der wissenschaftlichen Ökumene vorgebracht werden.

*

XVII International Physiological Congress, held in Oxford 1947 (July)

This meeting took place earlier than could have been hoped for at one time. Many international gatherings have not yet taken place and an international Anatomical Congress can still only be envisaged in two years time at the earliest.

A great number of congress members attended the Oxford meeting the total being 1231, and 38 countries were represented, the relative representation of these countries being—Argentine 7, Brazil 2, Finland 4–5, Hungary 5, Lebanon 2, Mexico 1, Portugal 1, Turkey 3, Venezuela 2, Belgium 35, Canada 14, China 8, Czechoslovakia 12, Denmark 30, Egypt 7, France 80, Holland 30, Italy 15, Norway 10, Poland 12, Spain 10, Sweden 30, Switzerland 40, U. S. A. 100, Iceland 1, Russia 8, Cuba 1, England 50% the total number.

The organization was excellent and the choice of an old centre of learning such as Oxford most fortunate, and the weather was delightful.

The opening Session was conducted by Sir Henry Dale, O.M. President of the Congress, who expressed in very warm terms the common desire for re-establishing international friendship.

Academician Orbeli (U.S.S.R.) then addressed the gathering in Russian. The Congress languages were English, French and German, and unfortunately therefore few of the audience were able to follow Academician Orbeli's address, but had titels upon the translation.

The representatives of the U.S.S.R. were few—8, and were mainly from the older generation, and were in consequence only well-known to others of their generation in the "later middle age" group. It can only be regretted that no exchange of ideas was possible with the many younger Russian scientists who were not represented, an interchange to which many younger scientists were looking forward to.

As regards the standard of the communications, the general impression was that these came up to the expected level. However, it was generally noticeable that such countries as Italy, Poland, Austria, etc., had not attained their pre-war standard of achievements, due chiefly to lack of research facilities, while the Russian communications seemed to be rather independent of the progress made in their field of research in the last 10 years in other countries, particularly in the U.S.A.

In his address at the final meeting of the Congress on July 25th, Sir Henry Dale read letters from those Physiologists who had been unable to attend the meeting for various reasons. The Germans had been excluded (and the Japanese) from the meeting due principally to French and Dutch feeling. This is understandable, but from a European point of view it can only be regretted. A few German professors innocent of war crimes could surely have been found, since De-Nazification Courts have been at work for two years. It would have been a wise policy to subdivide the Germans by admitting suitable German scientists, instead of adhering to the principle of "collective guilt".

From a European point of view, it is most distressing to see the old ideas of non-reconciliation used after the 1st world war again in evidence.

The fact that Austrians and Italians were admitted makes it particularly regrettable that the younger German scientists were debarred from coming, although an invitation to them would have been a courageous step to take.

On the other hand a sentimental letter read by Sir Henry Dale showed clearly that no help in re-establishing permanently good relations with the rest of Europe can be hoped for from scientists of his generation in Germany. Sentimental references to the happy past cannot be accepted after the Hitler regime, and are devoid of any constructive purpose. The same phraseology was heard after the 1st world war and this (now older) generation have done very little to prevent the re-occurrence of war, which when it came in the second world war, divided the ideologies of Europe to a far greater extent that did the 1st world war. Phrases like "Die vergangenen glücklichen Zeiten" sound ironical from a man who was in Germany up to the last moment, and now has found a fortunate shelter which many of his collaborators are unable to share.

We Europeans should clearly realize the danger which results from similar sentimentalists who indulge in reminiscences of a happy past, at a time of national misery, and who profess intense nationalism when their country is doing well. Obviously, such messages of good will have been heard too often, while the wish to see good deeds is still unsatisfied.

What however, have Europeans done to help themselves? Will the well-equiped laboratories in Sweden and Switzerland take the lead and offer facilities and hospitality to all European scientists who are hindered in their own laboratories by lack of equipment or heating etc.? Not all of us can spend a Rockefeller year in the U.S.A. but if a corresponding European organization could be established, which could guide European research workers into European laboratories, much would be achieved in promoting inter-European relations. It is often said that European scientists meet for the first time as guests in American laboratories, a fact pleasant in itself, but a reflection on the general practice in Europe.

Such problems as these must be solved in the future, but the Congress at Oxford has acted as a stimulus to thoughts such as these. Of the Congress itself it can be said that internationally it was an success, and the opportunity it gave for the exchange of ideas was

particularly welcome after the long interval since the last International Physiological Congress in 1938 in Zürich.

International congresses are however, inevitably at three or four yearly intervals, and from the European standpoint it would be of real value if smaller intermediary congresses could be arranged to bridge the gap of the international ones. These could be between European countries with a view to encouraging inter-european relations and to discussing possible exchanges of scientists, a further note will be written on this particular problem.

P. GLEES

Réunions internationales des Chimistes

Centenaire de la Chemical Society

XI^e Congrès International de Chimie pure et appliquée

XIV^e Conférence de l'Union Internationale de Chimie

Trois manifestations d'importance considérable dans le domaine de la chimie se sont déroulées à Londres durant la seconde quinzaine de juillet: la célébration du Centenaire de la Chemical Society, le XI^e Congrès International de Chimie pure et appliquée, la XIV^e Conférence de l'Union Internationale de Chimie.

Les dernières assises mondiales de la chimie se tinrent à Rome en 1938. L'an dernier à pareille époque, Bureau et Conseil de l'Union étaient convoqués également à Londres à une réunion restreinte: ils décidaient la reprise de ses diverses activités, en particulier l'organisation d'un Congrès international et la réunion d'une conférence, projetés pour 1941, et forcément différés par suite de la guerre. Le Centenaire de la Chemical Society devait être aussi fêté exactement en 1941: par une délicate attention du Conseil de cette Association, il fut célébré du 14 au 17 juillet 1947, précédant immédiatement l'ouverture de la Conférence et du Congrès.

Le 14 juillet, en présence du Ministre de l'Education G. TOMZINSON, le Président de la Chemical Society, le distingué physico-chimiste C. N. HINSHELWOOD, professeur à l'Université d'Oxford, inaugura l'Exposition du Centenaire: installée au Science Museum, elle restera ouverte au public jusqu'au 30 septembre. Conçue pour illustrer les gros progrès de la Chimie, elle comprend les appareils créés en Angleterre par les grands noms de cette Science au cours du siècle écoulé et recueillis parmi les Universités, les Corps savants et les Musées. Le Département de la Recherche Scientifique et Industrielle a traité largement des applications de la chimie à la vie commune dans maints domaines: textiles, agriculture, transports, alimentation, santé publique, etc., de façon que le public cultivé comprenne les transformations de matières premières qu'il connaît plus ou moins, en produits utilisés par tous.

Les cérémonies des jours suivants furent une série de belles réussites: séance d'ouverture du Centenaire; remise des adresses des délégués étrangers ou britanniques; lunch sous la présidence de Lord HERBERR MORRISON; dîner présidé par le premier Ministre the Right Honorable C. R. ATTLEE; exposés divers, dont la Conférence *Faraday* présenté par Sir ROBERT ROBINSON, président de la Royal Society, professeur à l'Université d'Oxford; réception de l'Université de Londres au cours de laquelle, avec les fastes traditionnels, les Professeurs HINSHELWOOD, BRONSTED, KARRER et PAULING reçurent le diplôme de *doctor honoris causa*.

Du 17 au 24 juillet, environ 1800 chimistes appartenant à 29 nations prirent part au XI^e Congrès International de Chimie pure et appliquée, patronné par S.M. George VI et présidé par Lord LEVERHULME, Congrès dont l'ouverture eut lieu à Central Hall.

Six Conférences plénières furent exposées par les Professeurs L. PAULING, Sir HENRY DALE, P. KARRER, A. TISELIUS, L. HACKSPILL, B. C. P. JANSEN. Des centaines de communications furent présentées dans 14 sections; en raison de leur grand nombre et faute de temps, il ne fut pas possible de les entendre toutes et l'on fut contraint de ne lire que le titre de certaines d'entre elles ne se rattachant pas aux sujets choisis. Par exemple dans la section de chimie organique qui tint cependant cinq séances de trois heures chacune, furent seulement exposées 35 communications se rattachant: à la chimie organique générale, à la chimie des antibiotiques, aux hétérocycles, aux vitamines et substances apparentées, à la chimie organique théorique. Mais le compte rendu du Congrès insérera toutes celles qui furent adressées. De nombreuses visites d'usines, de laboratoires industriels furent organisées pour satisfaire la curiosité des congressistes dans les multiples domaines dont se préoccupe la chimie. Le programme récréatif ne fut pas moins attrayant: garden-party offerte par le Gouvernement de S.M. dans le cadre ravissant de St. James Palace, réception au Guidhall par le Lord Maire de Londres, autres réceptions par la Royal Society, par la Royal Institution, par le Royal Institute of Chemistry dans leurs hôtels respectifs, plusieurs lunchs et dîners offerts par divers groupements chimiques – de nouveau le Premier Ministre ATTLEE tint à honorer de sa présence le dîner de gala – excursions à Windsor et dans les célèbres Universités d'Oxford et de Cambridge.

La XIV^e Conférence de l'Union fut présidée par le Professeur M. T. BOGERT de la Columbia University (New-York). Une vingtaine de nations y furent représentées pour continuer – selon les statuts de l'Union – «à organiser une coopération permanente entre les associations de Chimie des pays adhérents et à coordonner leurs moyens d'actions scientifiques et techniques».

Parmi les questions administratives qui furent traitées, l'une des plus importantes se rapportait à quelques modifications de ses statuts. Désormais la représentation par pays au Conseil de l'Union ne sera plus réglée d'après le chiffre de leurs populations, mais selon l'activité dans les Sciences chimiques de chacun de ces pays. Un comité exécutif, sorte de bureau restreint, a été constitué pour accomplir entre les sessions, les actes d'administration nécessaires. Enfin, des colloques pourront être organisés sur des sujets d'actualité ou des questions touchant divers aspects spéciaux de la Science chimique. Notons aussi la ratification d'un accord entre l'*Unesco* et le Conseil International des Unions Scientifiques dont l'effet se manifesta très heureusement dès la réunion de cette Conférence: l'*Unesco* prit à sa charge les frais de voyage des Membres du Bureau et des Commissions.

La Conférence a entendu d'intéressants rapports établis par les commissions scientifiques et techniques – il en existe 21 actuellement – et le Conseil de l'Union a pris alors les décisions opportunes. Des sujets très variés ont été abordés; citons seulement: chimie macromoléculaire, normalisations internationales de la pureté des produits chimiques et du matériel de laboratoire, hygiène industrielle et recherche de traces de toxiques dans les atmosphères d'usines, problèmes délicats touchant les tables internationales de constantes, les encyclopédies et la documentation, questions de nomenclatures internationales dans les diverses disciplines de la chimie, méthodes unifiées pour l'analyse des matières grasses. Un compte rendu détaillé de ces rapports et procès-verbaux des séances est actuellement sous presse.

Le Conseil de l'Union a procédé à des élections du Bureau pour la période 1947–1951; le Prof. KRUIT (Ut-

recht) a été appelé à la présidence les six vice-présidents sont les Professeurs Sir Ian Heilbron (Grande-Bretagne), P. Jolibois (France), P. Karrer Suisse), Nesmeyanov (U.R.S.S.), W. A. Noyes Jr. (U.S.A.), Tiselius (Suède); les six membres élus sont les Professeurs Berner (Norvège), Deulofeu (Argentine), Giordani (Italie), Sir Robert Robinson (Grande-Bretagne), Tomicek (Tchécoslovaquie), Stig Veibel (Danemark); le secrétaire général est le Professeur R. Delaby (France), le trésorien, le Dr. L. H. Lampitt (Grande-Bretagne).

Le Comité exécutif dont il est question plus haut est composé par les Professeurs Kruyt, Sir Ian Heilbron, Berner, Delaby et le Dr. Lampitt.

Enfin, il a été décidé que la XV[e] Conférence se réunirait à Amsterdam en Septembre 1949 et que la XVI[e] Conférence et le XII[e] Congrès se tiendraient à New-York – Washington en septembre 1951.

R. Delaby

Congressus VI Internationalis Cytologicus, Stockholm

10. bis 17. Juli (ca. 400 Teilnehmer)

Die nahezu feierliche, mit ehrlichen und humorvollen Dankesadressen ausgefüllte Schlußsitzung hat nochmals deutlich werden lassen, daß dieser Kongreß in sachlicher wie menschlicher Beziehung erfolgreich gewesen ist. Die kaum hervortretenden Organisatoren haben unter der Führung von Prof. John Runnström verstanden, die erwartungsvolle Stimmung der Kongreßteilnehmer in den wissenschaftlichen Diskussionen wie auch in den geselligen Zusammenkünften zu einer ungezwungenen und homogenen Atmosphäre zu gestalten. Die Gastfreundschaft eines weltoffenen Kleinstaates gab den Rahmen, der die im jetzigen Nachkriegsstadium möglichen Gesprächspartner zu vereinigen suchte. Worte ernster Besinnung auf die Rolle der Wissenschaft in einer friedlichen Welt haben die geselligen Anlässe begleitet. Dabei war oft ein beschwörender Unterton nicht zu verkennen, der sich gegen neue, drohende Gefahren wenden wollte. – Besondere künstlerische Höhepunkte wie die Aufführung einer kleinen Mozartoper in dem seit etwa 150 Jahren unveränderten Theater von Drottningholm oder ein Mitternachtskonzert zwischen den ehrwürdigen Werken des Stockholmer Kunstmuseums unterbrachen die Kongreßarbeit in glücklicher Weise. Die dafür ausgesprochenen Dankesworte von P. Weiss, Chicago, zeigten unvoreingenommene Dankbarkeit für die Bewahrung solcher Traditionen im alten Kontinent.

Die sachliche Arbeit des Kongresses wird in einem Sammelband niedergelegt werden – es soll hier nicht auf einzelne Vorträge eingegangen werden. Allgemein standen die Referate auf einem recht hohen Niveau. Der Rahmen des Kongresses war von dem Präsidenten sehr weit gezogen worden. Dies wohl in der richtigen Überzeugung, daß die experimentelle Zytologie versuchen muß, die neuen Erkenntnisse aus Chemie und Physik in ihrer Bedeutung für die Erforschung von Zellbestandteilen, Zelle und Zellverband zu erkennen. Dadurch ist die klassische Zytologie und die Gewebezüchtung etwas in den Hintergrund getreten. Diese Schwerpunktsverschiebung erfolgte durchaus zu Recht, haben doch die beiden Arbeitsrichtungen in den letzten Jahren sich auf die Mitteilung von recht heterogenen Einzelbeobachtungen beschränkt: Es wird eben jetzt – wohl nur vorübergehend – weniger an der lebenden Zelle und am Zellverband gearbeitet. Wichtige Ansatzpunkte für eine Synthese sind sichtbar geworden und vermutlich wird schon der nächste Kongreß – er soll voraussichtlich in den USA. stattfinden – wieder etwas andere Akzente aufweisen.

Die Kongreßbesucher haben dankbar das Gastland verlassen – ein Land, das mit seinem gesunden Wohlstand unaufdringlich an den Friedenswillen der Völker appelliert. Man hätte dieses Anblicks noch froher werden können, wenn auch Rußland seinen Wissenschaftern diese internationale Kontaktnahme möglich gemacht hätte.

M. Allgöwer

International Congress of Microbiology

International Scientists Condemn Biological Warfare (Unesco)

A resolution condemning all forms of biological warfare and calling on microbiologists throughout the world to do everything in their power to prevent it was adopted by the Fourth International Congress of Microbiology meeting at Copenhagen in July, 1947.

The Congress resolution reads as follows:

"The Fourth International Congress of Microbiology joins the International Society of Cell Biology in condemning in the strongest possible terms all forms of biological warfare. The Congress considers such barbaric methods as absolutely unworthy of any civilized community and trusts that all microbiologists throughout the world will do everything within their power to prevent their exploitation".

A similar resolution has already been passed by the International Society of Cell Biology, meeting in Stockholm.

At the Copenhagen meeting some 1,100 scientists took part, some of whom had been given grants by Unesco to enable them to participate; this was done under terms of that part of Unesco's programme which calls for the encouragement of international co-operation in all branches of intellectual activity in the interests of world peace.

DÉCOUVERTE FRANÇAISE

ANTITHISTAMINIQUE DE SYNTHÈSE

NEO-ANTERGAN

(2786 R. P.)

(N-diméthyl-amino-éthyl-N-para-méthoxy-benzyl-amino-pyridine)

ANTI-ALLERGIQUE

MALADIE SÉRIQUE
URTICAIRES - PRURITS
RHUME DES FOINS
CORYZA SPASMODIQUE

ŒDÈME DE QUINCKE
ASTHME
CHOCS ANAPHYLACTIQUES

Dragées dosées à 0 g 10 et 0 g 05 (tubes de 50)
Ampoules de 2 cm³ dosées à 0 g 05 (boîte de 10)

SOCIÉTÉ PARISIENNE
POULENC FRÈRES
21, RUE JEAN-GOUJON

Specia UPR

D'EXPANSION CHIMIQUE
USINES DU RHONE
PARIS-8e - TÉL. : BAL. 22-94

LEHRBÜCHER UND MONOGRAPHIEN
AUS DEM GEBIETE DER EXAKTEN WISSENSCHAFTEN
Astronomisch-geophysikalische Reihe – Band II

Neuerscheinung

TH. NIETHAMMER
O. PROFESSOR DER ASTRONOMIE AN DER UNIVERSITÄT BASEL

Die genauen Methoden der astronomisch-geographischen Ortsbestimmung

181 Seiten mit 19 Abbildungen und vielen Tabellen sowie Zahlenbeispielen.
In Ganzleinen gebunden Fr. 32.—, broschiert Fr. 28.—.

Die verschiedenen Lehrbücher der astronomisch-geographischen Ortsbestimmung, die in den letzten Jahrzehnten veröffentlicht worden sind, behandeln hauptsächlich diejenigen Methoden, die bei der ersten Erkundung eines geodätisch noch nicht vermessenen Landes verwendet werden. Dagegen haben die genaueren Methoden, welche die Polhöhe auf Bruchteile einer Bogensekunde und die Zeit auf ein- bis zweihundertstel Zeitsekunden liefern, seit dem Jahre 1887, in welchem HERR-TINTER's umfassendes «Lehrbuch der sphärischen Astronomie in ihrer Anwendung auf geographische Ortsbestimmung» (Wien), erschienen ist, keine zusammenhängende Darstellung mehr gefunden. Als solche können die 1908 in vierter Auflage herausgegebenen «Formeln und Hilfstafeln für geographische Ortsbestimmungen» (Leipzig), von TH. ALBRECHT nicht gelten, da sie nur Beobachtungsvorschriften und Reduktionsformeln enthalten, ohne auf deren mathematische Grundlagen einzugehen.

Das vorliegende Werk, durch dessen Herausgabe der Verlag Birkhäuser eine fühlbare Lücke auf dem Gebiet der astronomischen Literatur auszufüllen sucht, enthält neben den bekannten alten Verfahren auch die in neuerer Zeit entwickelten Methoden. Erwähnt seien die PEWZOWSCHE Methode der Polhöhenbestimmung, die direkte Bestimmung des Azimutes und die simultane Bestimmung der Zeit, der Polhöhe und des Azimutes mit Hilfe von Sterndurchgängen in zwei verschiedenen Vertikalen. Hingewiesen sei auch auf die Beschreibung neuerer instrumenteller Hilfsmittel, wie einer Vorrichtung zur automatischen Nachführung des Fernrohrs in Zenitdistanz bei Durchgangsbeobachtungen außerhalb des Meridians und einer mechanischen Nachführung des beweglichen Fadens im unpersönlichen Mikrometer.

In der Begründung der einzelnen Methoden weicht der hier beschrittene Weg grundsätzlich vom Weg ab, der früher begangen wurde. Die günstigsten Umstände, unter welchen die Messungen durchzuführen sind, hat man bisher ausschließlich mit Hilfe der Differentialbeziehungen beurteilt, welche die *wahren* Fehler der beobachteten oder sonst gegebenen Größen mit dem wahren Fehler der gesuchten Größe verbindet. Auf diesem Wege ergeben sich aber keine allgemeinen Regeln; solche erhält man nur, wenn man von den Beziehungen ausgeht, welche zwischen den *mittleren* Fehlern bestehen. So hat sich zum Beispiel gezeigt, daß wenn man aus Meridianbeobachtungen die Uhrkorrektion neben dem Instrumentenazimut so genau als möglich ableiten will, nicht eine Zenitsterngruppe, wie man bisher geglaubt hat, mit einer Polsterngruppe zu kombinieren ist, sondern eine in bestimmtem Abstand südlich des Zenites gelegene Gruppe.

Der zur Verfügung stehende Raum bedingte eine Einschränkung des Stoffes; sie ist im Titel angedeutet – unter den *genauen* Methoden sind diejenigen zu verstehen, welche ohne die Messung eines Vertikal- oder Horizontalwinkels auskommen, so daß das Resultat nicht durch den Einfluß von Kreisteilungsfehlern verfälscht werden kann.

Zu beziehen durch die Buchhandlungen

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL